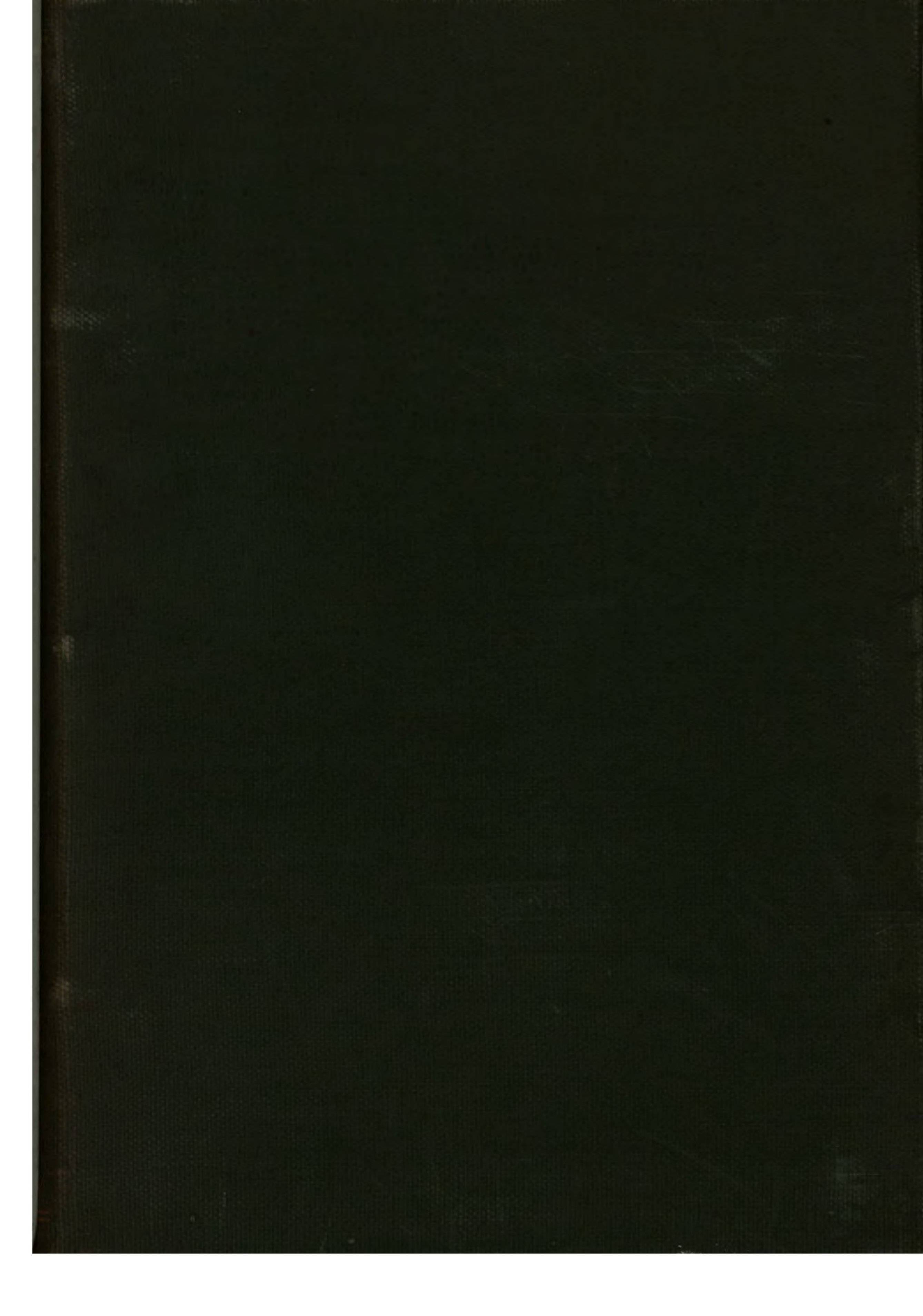
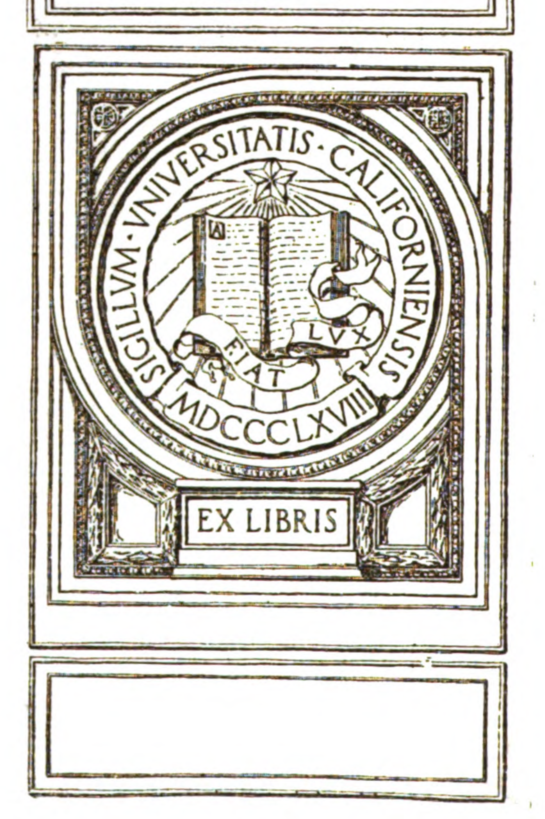




MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON ROBERT KOCH UND CARL FLÜGGE

HERAUSGEGEBEN

VON

F. NEUFELD
BERLIN

M. HAHN
BERLIN

R. DOERR
BASEL

105. BAND
MIT 106 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1926

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Heft 1.

(Abgeschlossen am 19. August 1925.)

Heft 2.

(Abgeschlossen am 9. November 1925.)

Heft 3/4.

(Abgeschlossen am 31. Januar 1926.)

Beiträge zur Kenntnis der Guarnierischen Körperchen.

Von

Dr. **Victor Schütz,**

ehemaliger Assistent an der Akademie der Wissenschaften zu St. Petersburg.

Mit 8 Textabbildungen.

Seit den klassischen Untersuchungen von *Guarnieri* (1892) versteht man unter den mit seinem Namen bezeichneten Körperchen die spezifischen Einschlüsse, welche in den Zellen der mit Vaccine oder Pockenvirus geimpften Gewebe (Cornea und Cutis) hervortreten.

Trotz zahlreicher Bemühungen von verschiedenen Seiten ist die Frage nach der Entstehung und der Natur dieser rätselhaften Gebilde bis jetzt nicht restlos aufgeklärt und erweckt lebhafte Kontroversen. Es liegt mir ferne, alle Theorien, welche von jeher ausgesprochen wurden, historisch und kritisch zu diskutieren, um so weniger, als das schon von seiten vieler Autoren (*Hückel* [1898], *Sikorsky* [1903], *Süpfle* [1905], *Casagrandi* [1910], *Prowazek* [1912] usw.) geschehen ist. Im großen und ganzen könnte man, wenn wir von der Leukocytentheorie der Einschlüsse absehen, alle die Anschauungen, welche über die Natur und die Genese der Guarnierischen Körperchen (G. K.) geäußert worden sind, auf zwei Hauptkategorien zurückführen. Die eine Gruppe der Autoren behauptet, die G. K. wären nichts anderes als exogene, mit allen Lebensfähigkeiten versehene Mikroorganismen, die teils in einer Art von Symbiose, teils parasitisch mit der sie beherbergenden Wirtszelle leben. Die andere Gruppe dagegen verneint auf das entschiedenste die belebte Natur der Vaccine -und Variolakörperchen und stellt sie sich vielmehr als endogene celluläre Gebilde vor, die dem Eindringen des spezifischen Virus bzw. der Vergiftung des Zelleibes ihre Entstehung verdanken. *Prowazek* (1907) suchte seinerseits diese schroff einander gegenüberstehenden Auffassungen zu versöhnen. Er nahm an, daß die G. K. das Resultat des Zusammenwirkens zweierlei heterogener Faktoren seien: erstens des spezifischen Erregers selbst, welchen er sich in Form von winzig kleinen kugeligen Mikroorganismen, ausgerüstet mit allen charakteristischen Lebenseigenschaften, vorstellte; zweitens der Reaktion der Wirtszelle, welche den Eindringling mit einem Tropfen wie mit einem Mantel zu umhüllen sucht, vermutlich um ihn von dem unmittelbaren Kontakt mit dem Protoplasma fernzuhalten und ihn auf diese Weise harmlos zu

machen. So schuf *Prowazek* eine ganz abgesondert stehende Gruppe von Mikroorganismen, welche er als „Manteltiere“ (Chlamydozoa) bezeichnete.

Neuerdings ist der Kampf der Meinungen über die Genese und Natur der G. K. wieder lebhaft aufgeflammt. So vertritt *Böing* (1920) vollständig den *Prowazek*schen Standpunkt und faßt die winzig kleinen Körnchen, welche er mit gewissen Färbemethoden in den G. K. klargelegt hat, als die spezifischen Pocken(Vaccine-)erreger, identisch mit den *Paschen*schen Körperchen, auf. Danach wäre das gesamte G. K. ein kompliziertes Wesen von doppelter Natur, ein wahres Chlamydozoon, bestehend aus homogenem „Mantel“, der als Reaktionsprodukt der Zelle aufzufassen ist, und den darin eingeschlossenen belebten Körnchen.

Ungermann und *Zuelzer* (1920) neigen sich diesem Standpunkte insofern zu, als sie ebenfalls in den winzig kleinen Körnchen, welche in den G. K. vorhanden sind, den Erreger sehen möchten. Die Vaccinekörperchen aber stellen nach ihrer Meinung intracelluläre Kolonien des Pockenerregers dar, Kolonien, welchen eine rege Vermehrung durch Teilung und ein Wachstum zukommt.

Gins (1922) schließlich möchte seinerseits in den Vaccine- und Variolakörperchen die charakteristischen Entwicklungsstadien des spezifischen Erregers erblicken. Er kommt zum Schluß, „daß die G. K. weder Bestandteile des Zellkerns, noch des Protoplasmas sind, sondern als selbständige, zellfremde Gebilde angesehen werden müssen, die nicht nur innerhalb der Zellen, sondern auch zwischen den Epithelzellen der Kaninchenhornhaut angetroffen werden, hier allerdings nur bei junger Infektion“.

Dem stehen die Ansichten des amerikanischen Forschers *Cowdry* (1922) schroff gegenüber. Dieser Autor verneint auf das entschiedenste die Parasitennatur der Zelleinschlüsse in der vaccinierten oder pockengeimpften Hornhaut und hält sie für endogene, cytoplasmatische Gebilde. Die kaum erfaßbare Morphologie dieser Einschlüsse im Zusammenhang mit ihrem mannigfaltigen Variieren spräche in den Augen des amerikanischen Forschers eher zugunsten ihrer mechanischen Entstehung als für das Vorhandensein eines spezifischen Entwicklungszyklus. Alle die Umwandlungen, welchen die G. K. unterliegen, können keineswegs für ihre Mikroorganismennatur ins Feld geführt werden: „But this change can hardly be regarded as suggestive of the presence in it of independent microorganism in the hypothetical stage of initial bodies.“

Es ist noch zu erwähnen, daß *Hammerschmidt* (1919) und *Paul* (1917) sich auch für eine selbständige Entstehung der G. K. unabhängig von irgendwelchen Mikroorganismen ausgesprochen haben. Der erste der beiden Autoren vertritt die fast allgemein verlassene Theorie des nucleo-

lären Ursprunges der Vaccine- und Variolakörperchen, der zweite stellt eine neue Hypothese auf, nach welcher die G. K. „Produkte einer pathologischen, infolge der Epithelinfektion durch Impfung zentral einsetzenden und peripher fortschreitenden endogenen Zellverjüngung" wären, wobei der Autor in den „gemeiniglich als G. K. bezeichneten Einschlüssen den Beginn der Kernbildung der neu entstehenden Zellen" erblickt, „die sich solange entwickeln, als der pathologische Wachstumsreiz des lebenden Infektionserregers dauert, bzw. bis diesem krankhaften Zellverjüngungsprozesse die einsetzenden Immunitätsvorgänge ein Ende bereiten."

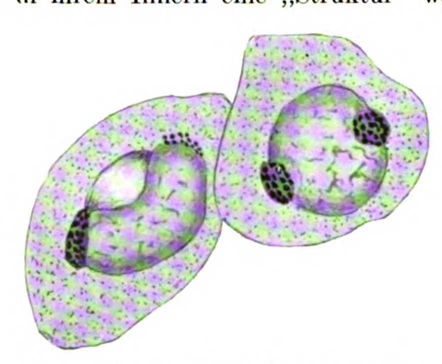
Endlich, wie wir bereits erwähnt haben, hat es auch nicht an Stimmen (*Metschnikoff*, *Salmon*, *Sikorsky*, *Borrel*) gefehlt, die G. K. als umgewandelte Leukocyten zu betrachten.

Für meine eigenen Untersuchungen benutzte ich meistens Kaninchencorneae, die von mir mit unverdünnter oder 2—3 mal verdünnter Glycerinlymphe geimpft worden waren, nebenbei stand mir auch ein reichliches Material pockengeimpfter Corneae (sog. *Paul*sche Versuche) zur Verfügung. Eine Anzahl Präparate wurde ferner aus vacciniertem Kaninchenhoden angefertigt.

Da ich das Studium der „Entwicklung" der G. K. als Ziel meiner Arbeit betrachtete, habe ich die geimpften Hornhäute, wie auch Hoden, nach verschiedenen Intervallen fixiert, und zwar stammten die jüngsten von Tieren, welche 7 Stunden nach der Impfung getötet wurden, die ältesten zählten dagegen zwischen 100 und 110 Stunden. Was die Fixierungsmittel anbetrifft, so legte ich einen besonderen Wert auf die Anwendung der besten cytologischen Methoden, die am wenigsten die Zellen und ihre Organellen alterieren. Unter solchen wählte ich die osmiumhaltigen Flüssigkeiten (*Benda*, beide Formeln von *Champy*, *Kopsch*), die von meinen Vorgängern nur stiefmütterlich oder gar nicht berücksichtigt worden waren. Das Sublimat in allen seinen Modifikationen erwies sich für die feineren cytologischen Zwecke als vollkommen untauglich; zur Anfertigung von Orientierungspräparaten, in welchen die feineren Details außer acht gelassen werden können, griff ich auch eher zu dem Gemisch von *Bouin*, welches im großen und ganzen sehr schöne Bilder liefert, als zu Quecksilberchlorid, das die Eigenschaft hat, die Eiweißkörper zu grob zu fällen. Meistenteils benutzte ich die Eisenhämatoxylinfärbung, mit oder ohne Nachfärbung (fast ausschließlich Orange *G*). Schöne Bilder habe ich auch mit der Mitochondrienfärbung nach *Kull* erzielt; dagegen hatte die Methode von *Benda* nur minderwertige Relutate geliefert. Eine Anzahl von Präparaten war nach *Unna* und *Biondi* gefärbt.

Ich begnügte mich mit dem Studium von fixiertem Material; *in vivo* habe ich keine Beobachtungen angestellt.

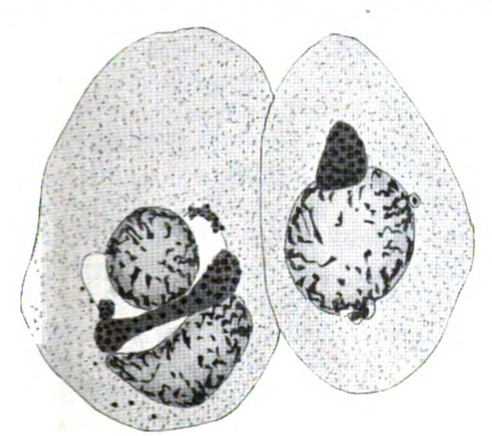
Wenn man das Studium der Vaccinekörperchen mit den jüngsten Stadien beginnt, so sieht man, daß sie schon in den 7 Stunden alten Hornhäuten vorhanden sind. Zu dieser Zeit treten die Körperchen meistens als winzig kleine Sphäroide auf, die einem beliebigen Tröpfchen ähneln und, wie diese, keine innere Struktur aufweisen. Bald sind diese Gebilde von einem hellen Hof umgeben, bald ist von dem letzteren nichts zu sehen, so daß die Körperchen unmittelbar in dem Cytoplasma der Wirtszelle zu liegen scheinen. Ich muß aber bemerken, daß die Anwesenheit des hellen Hofes eher als typisch betrachtet werden muß, da er in den meisten Fällen zu beobachten ist. Die Körperchen vergrößern sich allmählich, bis sie ein gewisses Volum erreichen. Zu dieser Zeit erscheinen sie meistens nicht mehr einheitlich, sondern man nimmt in ihrem Innern eine „Struktur" wahr; sie behalten auch nicht ihre ursprüngliche kugelige Form, sondern ziehen sich elliptisch, sichelförmig oder unregelmäßig aus (Abb. 1, 2, 3). Mitunter trifft man sehr absonderliche Gebilde. So ist z. B. auf der Abb. 4 ein „gregarinenartiges" Körperchen abgebildet. Die völlig ausgewachsenen Vaccinekörperchen gleichen auf gut fixierten Präparaten einem Plasmodium: sie strecken sich wie das letztere aus, umhüllen zuweilen den Zellkern (Abb. 3) und zeigen in ihrem Inneren eine Ansammlung von kleinen, meistens sphäroid aussehenden dunkel färbbaren Körperchen[1]). In diesem Stadium scheinen die G. K. nicht lange zu verharren; sie zerfallen bald (man sieht die Zerfallsbilder zuweilen schon in 24 Stunden alten Corneae, sie sind häufiger in 48 Stunden und sind in 72—96 Stunden alten Hornhäuten vorherrschend) und lösen sich in die oben erwähnten kleinen Kügelchen auf, welche zuweilen in außerordentlich großer Masse in dem Cytoplasma sich ausbreiten (Abb. 6). Es ist schwer, das Schicksal dieser Tröpfchen oder Kügelchen („Elementarkörperchen" nach der Terminologie von *Prowazek*) zu verfolgen und zu bestimmen, ob sie bei der nachträglichen Infektion der noch gesunden Zellen irgendwelche Rolle spielen. Man trifft sie allerdings in den Präparaten von älteren Corneae zwischen den Zellen liegend. Trotz der Angaben von *Prowazek* (1907) und *Böing*(1920) konnte ich keine Teilungsstadien der „Elementarkörperchen" beobachten.


Abb. 1. 2 Zellen aus 70 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea. Guarnierische Körperchen an den Zellpolen. Fixation nach Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

[1]) Ähnliche Bilder hat schon *Borrel* (1903) beobachtet; er bezeichnet auch den ausgewachsenen Pseudoparasiten als ein „Plasmodium".

Außer den oben geschilderten epithelialen Körperchen trifft man identische oder wenigstens sehr ähnliche Gebilde auch in der Grundsubstanz der Cornea. Sie liegen da vereinzelt zwischen den Gewebssträngen und pflegen sich wie die epithelialen Körperchen ganz charakteristisch mit *Unna*, *Kull* oder *Biondi* zu färben.

Die Zahl der epithelialen G. K. in ein und derselben Zelle schwankt in beträchtlichen Grenzen. So trifft man auf jüngeren Stadien (die den „Initialkörperchen" von *Prowazek* entsprechen) ein, zwei, drei, aber auch bedeutend mehr sphäroide Körperchen. In älteren Stadien sieht man die Vaccinekörperchen meistens einzeln in den Zellen liegen, man findet sie aber auch häufig in Zweizahl. Sehr auffallend ist mitunter



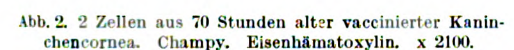


Abb. 2. 2 Zellen aus 70 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea. Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

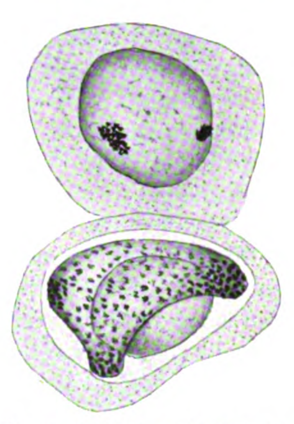


Abb. 3. 2 Zellen aus 70 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea. Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

die Lage der Körperchen an den Zellpolen (Abb. 1, 5), was seinerzeit schon von *Hückel* (1898) hervorgehoben worden war. Man trifft die G. K. wie am Rande der Zelle weit vom Kerne entfernt, so auch dicht nebenanliegend. Man könnte hin und wieder beinahe den Eindruck gewinnen, daß die G. K. den Kern eindrücken und ihn eindellen. Aber so nahe das Körperchen dem Kern auch liegen mag, ist es nicht schwer, sich davon zu überzeugen, daß es ein von ihm distinktes Gebilde darstellt; es wird weder von dem Kern ausgeschieden, noch in seinem Inneren gebildet. Ich konnte trotz verschiedener Angaben (*Gorini* [1900], *Bosc* [1903], *Councilman* [1904], *Hammerschmidt* [1917] usw.) kein einziges Mal ein echtes G. K. im Innern des Zellkerns konstatieren. Meines Erachtens stellen die G. K. echte cytoplasmatische Gebilde dar, wie etwa die Mitochondrien, wenn es gestattet ist, ein pathologisches Gebilde mit einem normalen Bestandteil der Zelle zu vergleichen. Ebenso wie für die letzteren die Chromidialhypothese im Lichte der neueren

Untersuchungen sich als unzutreffend erwiesen hat, scheinen mir auch alle Hypothesen, die eine Kernnatur der G. K. annehmen, in der Luft zu schweben[1]).

Damit ist natürlich nicht gesagt, daß der Kern von dem Eindringen des Virus nicht angegriffen wird. Im Gegenteil, er scheint darunter stark zu leiden. So beobachtet man, wie schon erwähnt wurde, an der Kernperipherie der infizierten Zellen Einbuchtungen, Eindellungen und in seinem Innern die Vakuolen. Die letzteren brauchen gar nicht von den G. K. begleitet zu sein; man findet sie eher in den Zellen, welche keine Spur weder von Initialkörperchen, noch von vollentwickelten Vaccinekörperchen aufweisen. Für den vaccinierten Hoden ist das Bild sehr typisch; ich habe zahlreiche Hodenschnitte durchmustert und immer eine charakteristische Vakuolisierung der Spermatocyten gefunden, welche in Kontrollpräparaten von normalen Hoden nicht zu beobachten war[2]).

Neuerdings sucht *Gins* (1922) auf originellem Wege das Problem des Ursprungs der G. K. zu lösen. In dem Umstande, daß die G. K. in 48 Stunden alten Corneae „plötzlich" erscheinen, während sie in den 24 Stunden alten Hornhäuten fast nicht zu treffen seien, sieht er eine Widerlegung der *Prowazek*schen Lehre. Denn wäre diese richtig, so müßten die Zwischenstadien leicht nachgewiesen werden können, was eben nicht gelingt. *Gins* verwirft demzufolge die Initialkörperhypothese und leitet die G. K. von ganz anderen Gebilden ab, die er schlechthin als „Strahlzellen" bezeichnet. Nach seinen Angaben sollen diese eigenartigen Gebilde zwischen normalen Epithelzellen zerstreut liegen und eine Anhäufung von kugeligen oder spindelförmigen radiär angeordneten Körperchen darstellen. Aus diesen „Strahlzellen" oder genauer gesprochen, aus ihren Körperchen, entwickeln sich nach der Vermutung von *Gins* die G. K.

Ich konnte keine Beweise für die Hypothese von *Gins* beibringen; im Gegenteil, meine Befunde sprechen unzweideutig gegen diese Annahme. Erstens sind die 24 Stunden alten Corneae gar nicht so karg mit G. K. ausgerüstet, wie es obengenannter Forscher vermutet (sie konzentrieren sich allerdings in den Zellen in unmittelbarer Umgebung der Impfritze); zweitens treten die „Initialkörperchen", oder wie man sie sonst nennen will (ich habe die winzig kleinen sphäroidalen Körperchen im Auge) in der Regel bei jeder Impfung als Vorstufen der viel voluminöseren G. K. auf; drittens war es mir überhaupt nicht möglich, die

[1]) Die Abbildungen, auf welche sich *Hammerschmidt* (1917) in seiner Nucleartheorie zu stützen sucht, sind nicht genügend beweiskräftig, um daraus den supponierten Ursprung der G. K. abzuleiten. Sie stehen auch allzu sehr isoliert in der neueren Literatur.

[2]) Es ist interessant, zu bemerken, daß *Councilman*, *Magrath* und *Brinckerhoff* (1904) eine starke Vakuolisierung der Samenzellen bei den Autopsien der an Variola verstorbenen Kranken gefunden haben.

„Strahlzellen" in gut fixierten Präparaten aufzufinden. Die Abbildungen, auf welche sich *Gins* stützt, erscheinen überdies nicht klar genug, um daraus den vermutlichen Entwicklungszyklus zu eruieren; auch die Beschreibung selbst ist ziemlich verwirrend. Die Wahrscheinlichkeit der Hypothese von *Gins* wird durch die Tatsache, daß die Strahlzellen von ihm nur in Variola-, nicht aber in Vaccinecorneae nachgewiesen wurden, stark entkräftet. Die Differenz in der Stärke des Pocken- und Vaccinevirus, welche der Autor zur Erklärung heranzieht, kann auf die Erzeugung der Strahlzellen meines Erachtens keinen Einfluß haben, denn es wäre nicht zu verstehen, warum die letzteren in meinem osmiumbehandelten Material, in den variolageimpften Corneae, genau wie in den vaccinierten stets vermißt wurden. Auch bei den zahlreichen *Paul*schen Versuchen, welche im Bakteriologischen Institut in Bern während der Pockenepidemie 1922/24 ausgeführt worden sind, wobei die Corneae meistens in Sublimatalkohol (teils auch in *Bouin*schem Gemisch) fixiert wurden, konnte *Loewenthal* ebenso wie ich kein einziges Mal diese Gebilde finden. Ich möchte hinzufügen, daß andere Forscher ebenfalls mit keinem Wort derartige Zellformen erwähnen. So findet man in den neueren Arbeiten nichts darüber, weder bei *Hammerschmidt* (*1917*), noch bei *Böing* (1920) oder bei *Ungermann* und *Zuelzer* (1921). Auch *Cowdry* (1922) hat diese Elemente nicht gesehen und leitet die G. K., wie es die meisten Forscher getan haben, von den winzig kleinen oben erwähnten Körperchen ab[1]).

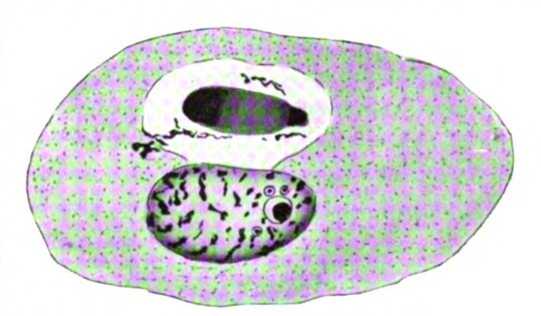


Abb. 4. Zelle aus 100 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea. Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

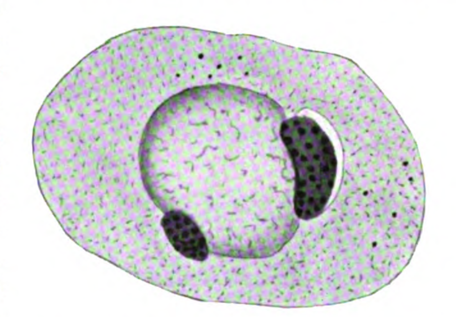


Abb. 5. Zelle aus 70 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea mit 2 Guarnierischen Körperchen. Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

---

[1]) Wenn ich in meinen Präparaten keine „Strahlzellen" auffinden konnte, so beobachtete ich andere pathologisch veränderte Elemente, die sog. Mantel- oder Schachtelzellen und Riesenzellen. Alle diese Gebilde treten schon sehr früh auf (nach *Ungermann* und *Zuelzer*, 1920, sind die letzteren bereits 3 Stunden nach der

Da ich die Beziehungen der G. K. zu den normalen cytoplasmatischen Gebilden ins Klare bringen wollte, suchte ich die letzteren durch geeignete Methoden in meinen Präparaten darzustellen. Was die Mitochondrien anbelangt, konnte ich sie trotz geeigneter Technik nicht mit der gewünschten Klarheit feststellen. Diese Zellgebilde erscheinen als verschwommene blasse Stäbchen oder Granula, nicht aber als scharf umrissene, charakteristische Organellen. Im großen und ganzen habe ich ähnliche Bilder gesehen, wie sie *Cowdry* (1922) in seiner Arbeit gibt. Dem amerikanischen Forscher ist es zudem gelungen, die Mitochondrien auch in solchen Zellen zu beobachten, welche bereits die typischen G. K. oder ihre Vorstufen aufweisen. Da auch ich ähnliches gesehen habe, halte ich den Schluß von *Cowdry*, daß die Mitochondrien an dem Aufbau

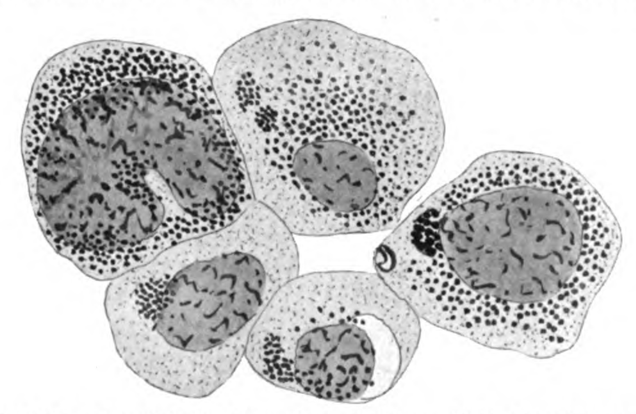


Abb. 6. Zerfall der Guarnierischen Körperchen. Zellen aus 70 Stunden alter vaccinierter Kaninchenhornhaut. x 2100.

der G. K. keinen Anteil nehmen und überhaupt nichts mit diesen Gebilden zu tun haben, für berechtigt, um so mehr, als ich in den vaccinierten Hoden unzweideutig ganz normale Mitochondrien in stark *vakuolisierten* (also vom Virus angegriffenen) *Zellen* gesehen habe.

Kaum glücklicher war ich mit der zweiten Frage nach der Beziehung der G. K. zu dem *Golgi*schen Netzapparat. Als ich meine Studien anfing, neigte ich zu dem Standpunkt von *Schilling-Torgau* (1912) zu, welcher die G. K. für idiozomähnliche Gebilde hielt. Ich bemühte mich deshalb, den „Apparato reticolare interno", welcher sich zweifellos mit dem

Impfung vorhanden) und gruppieren sich mit Vorliebe an den Rändern der Impfritze, sowie auch im Proliferationszapfen. Ich habe nichts Besonderes von den ersten 2 Zellarten zu berichten; meine Befunde decken sich im großen und ganzen mit denen der obengenannten Autoren; was aber die Riesenzellen anbelangt, so konnte ich, im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Ungermann* und *Zuelzer*, auch in diesen Zellen mich von der Anwesenheit der G. K. überzeugen. Auf der Abb. 7 ist eine solche Riesenzelle mit 4 Kernen und 6 typischen G. K. abgebildet.

*Meves*schen Idiozom deckt, in den Corneazellen genau zu studieren. Aber trotz Verwendung einer geeigneten Technik konnte ich die Anwesenheit des „Apparato reticolare" bzw. des Idiozoms in der normalen und in der geimpften Cornea nicht feststellen. Im vaccinierten Hoden dagegen konnte ich mit wünschenswerter Klarheit das Idiozom beobachten. In den zweifellos von der Giftwirkung geschädigten Zellen scheint das Idiozom sich ganz normal zu verhalten. Auf Grund dieser Beobachtungen wie auch der Angaben von *Cowdry* möchte ich glauben, daß die *Golgi*schen Netzapparate im Aufbau der G. K. keine Rolle spielen.

So kommen wir zu dem Schluß, daß die G. K. *cytoplasmatische Gebilde sui generis sind, die aus winzigen sphäroidalen Körperchen (Tröpfchen) hervorgehen und zu keinen normalen Zellorganellen in genetischer Beziehung stehen.*

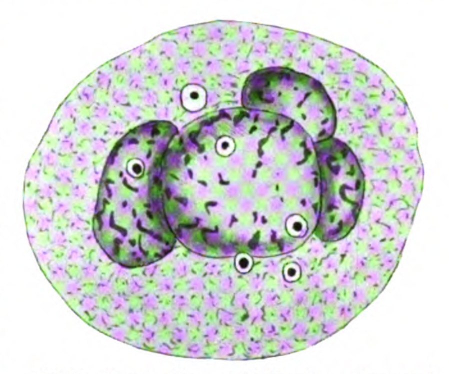


Abb. 7. Riesenzelle aus 24 Stunden alter vaccinierter Kaninchencornea. Champy. Eisenhämatoxylin. x 2100.

Zu einem ähnlichen Schluß, abgesehen von der theoretischen Interpretierung der beobachteten Tatsachen, sind auch *Ungermann* und *Zuelzer* (1920) gelangt. So äußern sich diese Autoren betreffs der „Entwicklung" der G. K. wie folgt: „Das Heranwachsen der Einschlußkörper erfolgt nicht sprungweise und unter morphologischen Zustandsänderungen, sondern in einer kontinuierlichen Reihe von den kleinsten Körnchen bis zu den großen Kugeln." Sie nehmen weiterhin an, daß die Einschlußkörperchen (die G. K.) „nicht homogen, sondern aus einer großen Zahl kleiner Elemente zusammengefügt sind". Sie betonen auch mit Recht, daß man nichts finde, „was für eine Herkunft der Körperchen von irgendwelchen geformten Elementen der Zellen sprechen könnte".

Wir gelangen somit zu der viel diskutierten Frage nach der Deutung der G. K., welche ich in aller Kürze berühren will. Ich werde die alten Angaben über den Pockenerreger außer acht lassen und mich nur an neuere halten.

Wie schon oben erwähnt wurde, könnte man alle Anschauungen, welche über die G. K. geäußert wurden, in zwei Hauptkategorien teilen. Die eine Gruppe der Autoren verteidigt die belebte Natur der G. K. und sieht den Pockenerreger entweder in den Körperchen selbst, oder hält die G. K. für das Substrat, in welchem der Erreger in einer oder anderer Form steckt; die andere verneint die Mikroorganismennatur der Vaccine-

und Variolakörperchen und betrachtet diese lediglich als Reaktion der Zelle auf die Vergiftung durch das ultravisible Virus.

Die Argumente der ersteren Gruppe der Autoren fußen auf folgenden Erwägungen: 1. Es ist gelungen (*Volpino*, *Paschen* u. a.), in dem Pustelinhalt oder in der Lymphe die Anwesenheit von besonderen Körperchen festzustellen, welche nach ihrem Habitus und tinktoriellen Verhalten von anderen corpusculären Elementen zu unterscheiden sind; 2. die Ultrafiltrate, welche von diesen Körperchen frei sind, sind nicht infek-

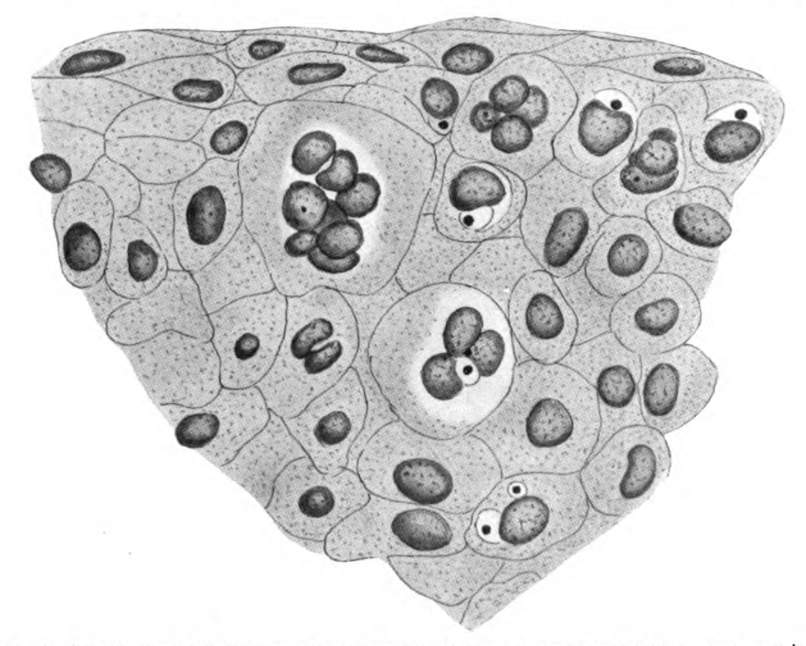


Abb. 8. Schnitt durch 24 Stunden alte vaccinierte Cornea. Riesenzellenbildung, Guarnierische Körperchen. Champy. Eisenhämatoxylin. x etwa 1000.

tiös; 3. das G. K. stelle ein ganz spezifisches, morphologisch determinierbares Gebilde dar, welches nur bei Pocken- oder Vaccineimpfung und sonst bei keiner anderen Zellreizung zu beobachten ist; 4. der Werdegang des G. K. ist eine allmähliche Entwicklung des Pockenerregers, welche sich uns in verschiedenen, morphologisch unterscheidbaren Stadien offenbart.

Wenden wir uns zu einer genaueren Betrachtung dieser Erwägungen. Was die erste anbetrifft, so muß ich sie außer acht lassen, da ich meine Aufgabe auf die Beobachtung der schon geimpften Zellen beschränkt habe, und mir mangelt die Erfahrung, um diese Frage zu diskutieren. Ich möchte nur in aller Kürze bemerken, daß in dem Lager der Verteidiger der spezifischen Natur der Lymphkörperchen keine Einigkeit

herrscht [s. u. a. *Volpino* (1909)]. So schreiben die einen diesen Körperchen eine eigene Bewegung zu, die anderen stellen sie aber in Abrede; die dritten [z. B. *Huntemüller* (1913)] zweifeln überhaupt, ob es möglich wäre, die spezifischen lebensfähigen Granula von unspezifischen Eiweißniederschlägen genau zu unterscheiden. Es scheint auch, daß verschiedene Autoren disparate Einschlüsse vor Augen hatten, was aus dem Streit über Dimension und Färbbarkeit dieser Gebilde zu ersehen ist. Unter solchen Umständen könnte man meines Erachtens die Spezifizität der Lymphekörperchen noch nicht als sicher festgestellt betrachten, es wäre auch vielleicht verfrüht, gerade die *Paschen*schen Körperchen als ausschließliche Pockenerreger zu proklamieren.

Das zweite Argument muß ich auch übergehen, da ich mich nicht mit Lymphe- oder Pustelinhalt befaßte und auch keine Filtrationsversuche vorgenommen habe.

Wenden wir uns zu den letzten zwei Argumenten, welche unmittelbar unser Thema berühren. Zunächst die Spezifizität. Ich will nicht leugnen, daß man in ihr mit Recht eine der fundamentalsten Stützen für die Lehre von der parasitären Natur der Einschlüsse sehen könnte[1]). Wenn man aber den „Entwicklungsgang" der vermutlichen Erreger genauer ins Auge faßt, so verliert die Lehre der Spezifizität gehörig in ihrer Stärke. In der Tat könnte man bei den winzig kleinen, sphäroidalen Tröpfchen schwerlich von einem spezifischen Habitus sprechen, um so weniger, als sie bald von einem hellen Hofe umgeben sind, bald ganz nackt da liegen. Der ganze Entwicklungsprozeß dieses Tröpfchens scheint kein „morphologischer" zu sein, sondern lediglich physikalisch-chemischer Natur. Manche Autoren sind, außer mir, zu demselben Schluß gelangt. So nennt *Borrel* (1903) die uns interessierenden Einschlüsse „inclusions pseudo-parasitaires" und betont, daß trotz ihrer Mannigfaltigkeit „il est difficile d'y voir des stades correspondant à l'évolution d'un parasite". *Sikorsky* (1903) verneint aufs entschiedenste die Parasitennatur der Körperchen. *Süpfle* (1905) bezeichnet das ganze „Wachstum" der Körperchen „vielmehr als Ausdruck einer Volumen-

[1]) Es sei hier nachdrücklich betont, daß lange nicht alle Autoren die Spezifizität der G. K. als erwiesen betrachten. Einigen Forschern ist es auch gelungen, nach unspezifischer Reizung G.-ähnliche Einschlüsse in der Kaninchencornea hervorzurufen. So haben *Ferroni* und *Massari* (1893) Krotonöl und Tusche, *London* (1898) Inhalt von syphilitischen Papeln, blennorrhagisches Sekret, Schankereiter, Fäkalien und Staphylokokken und *Sikorsky* (1903) erhitzte Vaccine, Katzen-, Kaninchen- und Menschenserum und besonders Diphtherietoxin auf die Kaninchencornea verimpft und dadurch Gebilde hervorgerufen, die sie als G. K. ansprechen. Die Arbeit des letztgenannten Autors zeichnet sich vor allem durch schöne Abbildungen aus, welche sehr glaubwürdig erscheinen und unzweideutig gegen die Lehre der Spezifizität sprechen. — Ich verweise auch auf die Arbeit von *H. Sahli* (1925), in welcher er über den Nachweis von G. K. bei Acne und Varicellen berichtet, was allerdings nachträglich von *Loewenthal* in Abrede gestellt worden ist.

zunahme durch Quellung". *Cowdry* (1922) kommt zu der Überzeugung, daß alle die Gebilde, welche in der Literatur unter verschiedenen Namen von Elementar-, Initial- und Reaktionskörperchen beschrieben wurden, in dem Grade an Aussehen und Größe verschieden sind, daß schwerlich von einer morphologischen Entwicklung die Rede sein kann. In ähnlichem Sinne haben sich *Ungermann* und *Zuelzer* (1920) und viel früher auch *Prowazek* (1905) ausgesprochen, indem sie schreiben, „die G. K. lassen aus ihren morphologischen Verhältnissen einen komplizierten sprungweisen Entwicklungsgang nicht erkennen, sondern sind durch fließende Übergänge zwischen den kleinsten und den größten Formen verbunden". Wir erfahren aus der Arbeit der letztgenannten Autoren, daß die G. K. gefährliche Ebenbilder „in den sog. Chromidien[1]) und in phagocytierten Kerntrümmerstücken, insbesondere von Leukocyten besitzen". Die Ähnlichkeit zwischen allen diesen Gebilden kann so weit gehen, daß „ein einzeln gelegener Zelleinschluß nicht mit Sicherheit als G. K. angesprochen werden kann", und die Unterscheidung der echten G. K. von ihrem gefährlichen Doppelgänger recht schwierig, sogar „oft unmöglich" werden kann.

Wenn also in der geimpften Hornhaut als Ausdruck der Vergiftung oder der Verletzung durch Impfritze neben den „echten" G. K. auch verschiedene andere heterogene Gebilde zu entstehen pflegen, Gebilde, welche in ihrer Beschaffenheit die spezifischen Einschlüsse vortäuschen, so daß zuweilen überhaupt keine sichere Diagnose gestellt werden kann, so vermindert das in hohem Maße die Beweiskraft der Spezifizität. Der Virusreiz, verbunden mit demjenigen der Verletzung der Hornhaut, scheint so gewaltig zu sein, daß er fast alle Zellen in Mitleidenschaft zieht und sie entweder zu Mantel-, Schachtel- oder Riesenzellen umstempelt oder in ihrem Innern das Entstehen von „echten" G. K. und allerhand „Imitationen" derselben hervorruft. Aber nehmen wir auch an, daß man trotz aller dieser Nachahmungen die G. K. als solche immer erkennen kann, daß sie also eine spezifische Antwort auf einen ganz spezifischen Reiz sind, so beweist das in keinem Falle ihre Mikroorganismennatur. Kennen wir doch ganz andere spezifische Gebilde, welche als Antwort auf einen ganz spezifischen Reiz (Stich der Gallwespe) entstehen, ohne daß hier irgendein Virus in Betracht käme (pflanzliche Gallen).

---

[1]) Man kann die Wahl dieses Ausdruckes kaum als glücklich bezeichnen. Es ist hier nicht der Platz, in die Aussprache über die Chromidienhypothese von *Hertwig* und *Goldschmidt* einzutreten; man könnte sie nach der vernichtenden Kritik von *Meves*, *Duesberg* und vielen anderen, mindestens was die Metazoen anbetrifft, als definitiv begraben erachten. Der Begriff „Chromidium" führt zu vielen Mißverständnissen und muß vermieden werden. Die Autoren scheinen damit Kernfragmente zu bezeichnen (. . . „gekennzeichnet als runde oder ovale, mit Methylenblau und Kresylechtblau stark färbbare Gebilde, welche meist zum Kern in nahen räumlichen Beziehungen stehen" . . .).

Wie mannigfaltig das Aussehen der G. K. sein kann, berichtet uns die gründliche Arbeit von *Hückel* (1898), in welcher nicht weniger als sieben Arten Gebilde aufgeführt sind. Allein das Vorhandensein oder die Abwesenheit des hellen Hofes hat eine lebhafte Meinungsverschiedenheit hervorgerufen. So stellt z. B. *Casagrandi* (1903) die Realität dieser hellen Zone in Abrede und betrachtet als willkürlich die Unterscheidung zwischen „Citoryctes nudi" und „Citoryctes alonati" durchführen zu wollen, dagegen halten andere den Hof für etwas nicht nur Natürliches, sondern auch Typisches. Hätten wir es hier mit wahren Organismen zu tun, wie es von *Guarnieri* u. a. postuliert wird, so wäre eine solch außerordentliche Labilität des morphologischen Aussehens (besonders wenn man auch die Bilder der „Entwicklung" in Betracht zieht) kaum zu begreifen.

Das Studium der betreffenden Literatur lehrt uns, daß die G.K. allmählich im Laufe der Zeit von ihren ursprünglichen Lebensattributen mehr und mehr verloren haben. So ist es jetzt nicht möglich, von einer Unterscheidung des Kernes und des Protoplasmas im Körper des „Parasiten" zu reden, ebensowenig wie von den amöboiden Bewegungen des letzteren, was seinerzeit von *Guarnieri* und seinen Nachfolgern hartnäckig behauptet worden war. Die Frage nach der Vermehrung des Parasiten kann auch nicht, abgesehen von phantastischen älteren Angaben und neueren von *Prowazek* und *Böing*, über welche schon früher die Rede war, als positiv gelöst betrachtet werden. Die Bilder, welche als Teilungsstadien aufgefaßt worden waren, könnten auch andere, ungezwungenere, rein chemisch-physikalische Interpretierung erhalten. Dasselbe könnte man auch vom Wachstum- oder Entwicklungsstadium wiederholen. Die Entstehung im Innern des G. K. von allerhand „Strukturen", die oft auch auf tadellosen Präparaten als etwas Verschwommenes erscheinen, spricht eher für rein chemisch-physikalische Prozesse wie z. B. Änderung der Oberflächenspannung usw., als für spezifische Lebensphänomene.

Die Entstehung der G. K. ließe sich vielleicht mit der Chromatinentwicklung vergleichen. Auch hier haben wir verschiedene Phasen ein und derselben Substanz (oder Gemisch von Substanzen), welche wir schlechthin als „Chromatin" zu bezeichnen pflegen. Diese Substanz (oder Substanzen) erscheinen uns (fixierte Präparate!) bald als ein Netzwerk (im ruhenden Kern), bald als Knäuel von dünneren, dickeren oder sogar gespaltenen Fäden (Spirem; Lepto-, Pachy- und Diplotänstadium der Samenzellen), bald in Form von Kügelchen, Stäbchen, Schlingen usw. (Chromosomen während und nach der Teilung). Es hat auch hier an Stimmen nicht gefehlt, die die Chromosomen als eigenartige Lebewesen betrachteten. So bezeichnete sie *Boveri* (1904, 1909) als elementarste Organismen, welche in einer Art von Symbiose mit der sie

beherbergenden Zelle leben, aller Lebenseigenschaften sich erfreuen und zu gewissen Zeiten amöbenartige Pseudopodien erzeugen.

Von solch spekulativen Verallgemeinerungen möchte ich mich aber lieber fernhalten und den Boden der Tatsachen nicht verlassen. Es steht natürlich nichts im Wege zu postulieren, wie es *Ungermann* und *Zuelzer* (1920) getan haben, die G. K. wären nichts anderes als „Vielheit des in seiner Einheit unsichtbaren Pockenerregers", aber beweisen läßt es sich ebensowenig, wie die symbiotische Natur der *Boveri*schen Chromosomen.

Zum Schluß möchte ich noch den Gleichwert aller Körperchenformen und die Identität ihres Schicksales kurz berühren. Wie die Einschlüsse auch aussehen mögen, unterliegen sie immer einer Veränderung durch Quellung und degenerativen Zerfall. Für ihre Äquivalenz spricht auch, was seinerzeit von *Hückel* (1898) und nachträglich von *Süpfle* (1905) betont worden war, die Anwesenheit einer ganzen Reihe von Zwischen- und Übergangsformen. Die Vielgestaltigkeit der Körperchen bietet keinen Anhaltspunkt für die Schaffung morphologischer Stadien und eines spezifischen Entwicklungszyklus, sondern muß als Ausdruck physiko-chemischer Prozesse, welche ein Wirrwarr von Formen erzeugen, aufgefaßt werden. Damit kehren wir eigentlich zu den Ansichten von *Hückel* (1898) zurück, welcher der herrschenden parasitären Theorie der G. K. mit solcher Bestimmtheit entgegengetreten ist. Alle die neueren Versuche, im Innern der G. K. die Erreger in einer oder anderer Form festzustellen, können keineswegs als gelungen betrachtet werden. Das, was man bis jetzt beschrieben hat, ist rein hypothetisch und stützt sich nicht auf sichere, einwandfreie Tatsachen. Nur eins steht fest — die Existenz der G. K. selbst, ihre Auffassung aber ist noch weit von der endgültigen Lösung entfernt.

Die Resultate meiner Arbeit erlauben mir, meine persönliche Auffassung über diese Gebilde kurz in folgender Weise zu rekapitulieren: Die G. K. sind weder amöbenartige (*Guarnieri*), noch chlamydozoenähnliche (*Prowazek*, *Böing*) Organismen, noch ausgetretene Nucleolen (*Hammerschmidt*), oder degenerierte Zellorganellen (*Schilling-Torgau*). sondern echte cytoplasmatische Gebilde, entstanden als Antwort auf Erkrankung oder Vergiftung der Zelle durch das Pocken- oder Vaccinevirus. Nichts deutet auf die Anwesenheit des Virus in den G. K. selbst hin, man könnte es mit Recht auch außerhalb dieses Komplexes suchen. Die G. K. weisen keinen morphologischen Entwicklungszyklus auf, vielmehr ist ihr Werdegang der Ausdruck von allerhand degenerativen Prozessen. Die Vielgestaltigkeit der G. K., verbunden mit Äquivalenz ihres Schicksals, spricht eher zugunsten ihrer physiko-chemischen Interpretierung, als für ihre vitale Auffassung.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *G. Sobernheim* meinen wärmsten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit, welche er mir gegeben hat, sowie auch für die liebenswürdige Überlassung von Material und Arbeitsplatz im Hygienischen Institut zu Bern. Ebenso danke ich Herrn Privatdozent Dr. *W. Loewenthal* für manch guten Rat, den er mir im Laufe der Arbeit gegeben hat.

Literaturverzeichnis.

Böing, W. (1920), Untersuchungen über Vaccine. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt **52**. — *Borrel, A.* (1903), Epithélioses infectieuses et Epithéliomas. Ann. de l'inst. Pasteur **17**. — *Bosc, F. J.* (1903), Le parasite de la vaccine et de la variole. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. — *Bosc, F. J.* (1904), Les maladies bryocytiques (Maladies à protozoaires). La maladie vaccinale et son parasite (Plasmodium vaccinae). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **36** u. **37**. — *Calkins, G. H.* (1904), The life-history of Cytoryctes variolae Guarnieri. Journ. of med. res. **2**. — *Casagrandi, O.* (1903), Studii sul vaccino. Rif. med. **19**. — *Councilman, W. F.* (1907), On the relation of the bodies found in the Skin lesion of variola and scarlet fever usw. 6. Dermat. Kongr. New York.— *Councilman, Magrath, Brinkerhoff* (1904), A preliminary communication on the etiology of variola. Journ. of med. res. **9**. — *Cowdry, E. V.* (1922), The supravital staining of vaccinae bodies. Journ. of exp. med. **36**. — *Gins, H. A.* (1922), Untersuchungen über die für Variola und Vaccine spezifischen Zellveränderungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**. — *Gorini*, (1910), Über die bei der mit Vaccine ausgeführten Hornhautimpfung vorkommenden Zelleinschlüsse. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **28**. — *Guarnieri, G.* (1892), Ricerche sulla patogenesi ed etiologia dell'infezione vaccinica e vaiolosa. Arch. per le scienze med. Torino e Palermo **16**. — *Guarnieri, G.* (1892), Sui parassiti del variolo e del vaccino. Atti del XI. Congr. med. intern. Roma **2**. — *Guarnieri, G.* (1897), Ulteriori ricerche sulla etiologia e sulla patogenesi della infezione vaccinica. Clin. med. **3**. — *Ferroni, E.*, u. *G. Massari* (1893), Sulla pretesa scoperta del Guarnieri riguardo la infezioni vaccinica e variolosa. La rif. med. — *Hammerschmidt, J.* (1919), Über die Herkunft der Guarnierischen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **89**. — *Hückel* (1898), Die Vaccinekörperchen. Nach Untersuchungen an geimpfter Hornhaut des Kaninchens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., II. Suppl.-Heft. — *London, E. S.* (1896), Des corpuscules de Guarnieri. Journ. russe d'hyg. publique Nr. 6. — *Loewenthal, W.* (1924), Erfahrungen mit der biologischen Pockendiagnose (Paulscher Versuch). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**. — *Paschen, E.* (1905), Über das Auftreten der Vaccinekörperchen bei Revaccination. Hyg. Rundschau. — *Paschen, E.* (1906), Was wissen wir über das Auftreten des Vaccineerregers. Münch. med. Wochenschr. — *Paschen, E.* (1913), Zur Ätiologie der Variola und Vaccine. Dtsch. med. Wochenschr. — *Paschen, E.* (1917), Vergleichende Untersuchungen über Varicellen, Variola, Scharlach, Masern, Röteln. Dtsch. med. Wochenschr. — *Paul, G.* (1913), Über Aufschließung, Isolierung und Einengung von reinem vaccinalen Virus (*Paschens* Körperchen). Dtsch. med. Wochenschr. — *Paul, G.* (1917), Entwicklungsgang der Pockenepitheliose auf der geimpften Kaninchencornea. Dtsch. med. Wochenschr. — *Paul, G.* (1917), Zur histologischen Technik des Cornealversuches bei der Pockendiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. — *Paul, G.* (1918), Über Mischinfektionen auf der Kaninchenhornhaut bei der experimentellen Pockenepitheliose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **80**, Heft 6. — *Prowazek, S.* (1905—1907), Untersuchungen über die Vaccine. Arb. a. d. Kaiserl.

Gesundheitsamt **22**, **23** u. **26**. — *Prowazek, S.*, u. *H. Beaurepaire-Aragao* (1909), Weitere Untersuchungen über Chlamydozoen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 13. — *Prowazek, S.*, u. *H. Beaurepaire-Aragao* (1909), Estudos sobre a Variola. Mem. do Inst. Osw. Cruz. **1**. — *Sahli, H.* (1925), Variola und Varicellen. Die Differentialdiagnose und der Neuunitarismus. Schweiz. med. Wochenschr. — *Salmon, P.* (1897) Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variole. Ann. de l'inst. Pasteur **11**. — *Schilling-Torgau* (1911), Über die feinere Morphologie der Kurloffkörper des Meerschweinchens und ihre Ähnlichkeit mit Chlamydozoeneinschlüssen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **58**. — *Schilling-Torgau* (1912). — *Schilling-Torgau* (1913), Über die feinere Morphologie der Kurloff-Körper. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. II, **69**. — *Sikorsky, G. G.* (1903), De la nature des corpuscules de Guarnieri. Arch. des sciences biol. St. Pétersbourg **9**. — *Süpfle, K.* (1905), Beiträge zur Kenntnis der Vaccinekörperchen. Heidelberg. — *Ungermann, E.*, u. *M. Zuelzer* (1920), Beiträge zur experimentellen Pockendiagnose, zur Histologie des cornealen Impfeffekts und zum Nachweis der Guarnierischen Körperchen. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamte **25**. — *Volpino, G.* (1907), Corpuscoli mobili usw. Riv. d'hyg. e di sanità publica. — *Volpino, G.* (1907), Über die Beweglichkeit der Körperchen der Vaccine und der Pocken. Münch. med. Wochenschr. — *Volpino, G.* (1909), Weitere Beobachtungen über Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. — *Wassielewski* (1901), Beiträge zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. **38**.

(Aus dem Städtischen Untersuchungsamt für ansteckende Krankheiten, Charlottenburg-Westend — Leiter: Dr. *G. Elkeles.*)

Untersuchungen über das d'Herellesche Phänomen.

III. Mitteilung.

Beziehungen zwischen Bakteriophagie und Agglutination (Receptorenstudien).

Von

Dr. **Kurt Marcuse,**

I. Assistent.

I.

Unter einer Anzahl Lysinen, über die später berichtet werden wird, fand sich auch ein Y-Bakteriophage (Fy 313), der gewisse Besonderheiten zeigte. Er stammte aus den Faeces eines Falles von Y-Ruhr, der alle klinischen und bakteriologischen Zeichen der Krankheit bot. Der bei diesem Falle isolierte Y-Stamm war gelegentlich anderer Versuche (cf. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 102, Heft 1/2) zur Immunisierung eines Kaninchens benutzt worden. Das hierbei gewonnene Serum (I.-S. 313) hatte den Agglutinationstiter 1/200 000. Die Immunisierung erfolgte mit Keimen, die bei 56° $^1/_2$ Stunde erhitzt waren. Der Stamm war *nicht* polyagglutinabel; er wurde durch Typhus-, Paratyphus A-, B-, Shiga-Serum nur in einer Verdünnung 1/50 in feinster Flockung agglutiniert, von einem agglutinierenden Standardserum Flexner (Titer 6400) bis 1/1000 in Spuren, von einem ebensolchen Y-Serum (Titer 6400) bis 1/5000 in Spuren.

Die Gewinnung des Bakteriophagen aus dem Stuhl gelang bereits nach 24 Stunden Bebrütung bei der ersten Filtration in maximaler Stärke; das Lysin zeigte eine erheblich größere Wirkungsbreite als unsere bisherigen Bakteriophagen; es wirkte auf sämtliche geprüften Y-, Flexner-, Strong- und Shiga-Stämme in hoher Verdünnung und griff auch auf eine Anzahl Colistämme verschiedenster Herkunft über. Unter den letzteren war es namentlich ein Colistamm aus dem Duodenalsaft bei einer Cholangitis (Coli-Duodenale 6445), der meist restlos ohne Sekundärkultur aufgelöst wurde.

Mit den Beziehungen zwischen Agglutination und Bakteriophagie beschäftigt, untersuchten wir, wie sich dieser gegen das Lysin Fy 313

hochempfindliche *Coli*stamm gegenüber dem mit dem Stamm Y 313 hergestellten Immunserum J.-S. 313 im Agglutinationsversuch verhalten würde, und stellten überraschend fest, daß er von diesem Serum bis zur selben Höhe (1/200 000) wie der Eigenstamm agglutiniert wurde. Der Colistamm Duod. 6445 war dabei nicht besonders leicht agglutinabel; er wurde — stammend aus dem Duodenalsaft eines Falles von Cholangitis — nur von dem Patientenserum bis 1/800 agglutiniert, im übrigen von den verschiedensten Seren kaum beeinflußt. Diese zunächst vereinzelte Beobachtung ließ die Frage entstehen, ob die festgestellte Parallelität von Lysosensibilität und Agglutinabilität nur eine zufällige war oder eine Gesetzmäßigkeit aufdeckte. Eine gewisse Vermutung über bestehende Zusammenhänge hatten wir schon von früher her auf Grund der allgemeinen Beobachtung, daß Y- und Flexner-*Lysin* gegen Y- und Flexner-Stämme ähnliche Wirkungsgemeinschaft zeigen wie die Y- und Flexner-*Seren* bei der Agglutination dieser Stämme. Der Prüfung dieser Frage dienten eine Anzahl Versuche, die Gegenstand der vorliegenden Veröffentlichung sind.

Zusammenhänge zwischen d'Herelleschem Phänomen und Agglutination sind bereits beschrieben; so fanden *Otto* und *Sukiennikowa* Paragglutinationsvorgänge bei Colibacillen, die in Typhus- oder Ruhrlysinbouillon gezüchtet waren. Auch der Rolle des Zusatzes von hochagglutinierenden Seren bei der Auslösung von spontaner Lysinbildung (*Otto* u. s. M.) und des wechselnden Verhaltens der Flatterformen bei der Agglutination sei hier gedacht.

Als Unterlage für diese Untersuchungen diente eine an 112 Stämmen verschiedenster Herkunft vorgenommene Prüfung: 5 Typhus-, 1 Paratyphus A-, 4 Paratyphus B-, 2 Gärtner-, 3 Shiga-, 10 Y-, 4 Flexner-, 1 Strong-, 4 Proteus-, 1 Proteus X 19-, 1 Friedländer-, 2 Pyoceaneus-, 4 Alcaligenes-, 57 Colistämme. Außerdem wurden noch 13 Übergangsstämme zur Untersuchung herangezogen, und zwar 6 ruhrähnliche, 2 typhusähnliche und 5 paratyphusähnliche Stämme.

Aus der Gesamtzahl der Stämme konnte im Verlauf der Versuche namentlich unter den zugleich nicht lysosensiblen *und* nicht agglutinablen Stämmen zur notwendigen Begrenzung des Umfangs der Arbeit eine engere Auswahl getroffen werden, jedoch so, daß eine genügende Sicherheit für die Beurteilung der Ergebnisse gewährleistet schien (s. Tabelle).

Zur Prüfung der Lysosensibilität wurde auf der Oberfläche einer Agarplatte unverdünntes Filtratlysin Fy 313 angetrocknet, und danach wurden die Keime in radiären Strichen aufgeimpft. Nach 24 Stunden Ablesung (Tâches vierges, Flatterformen oder ausgebliebenes Wachstum als Zeichen der Lysosensibilität)[1]). Das so gewonnene Resultat wurde dann mit Bouillon nachgeprüft und in allen Fällen bestätigt gefunden.

[1]) Die gleichen Ergebnisse — nur etwas schwächer — erhielten wir, wenn dem verflüssigten Agar das Lysin im Verhältnis $^1/_{10}$ zugesetzt wurde.

Tabelle.

I.-Serum I.-S. 313 (Kaninchen), Titer = $^1/_{50\,000}$.

Stamm	Höhe der Agglutination durch I.-S. Y 313	Titer des Serums ($^1/_{50\,000}$) fällt nach Absättigung bei erneutem Ansetzen mit Y 313 auf	Höhe des Agglutininverlustes	Rest des Agglutiningehalts in Bruchzahlen resp. %	Bemerkungen
			I. Lysosensible Stämme.		
Y 313	50 000	100	49 900	$^1/_{500}$ = 0,2%	Immunisierungsstamm
Y = Grabowski .	10 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
Linke	5 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
Dieter	10 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
Hornecker . .	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
Bornkessel . .	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Sammlungsstämme
Köpnick . . .	5000	5000	45 000	$^1/_{10}$ = 10%	
Transki . . .	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
Hyg. Inst. . .	20 000	500	49 500	$^1/_{100}$ = 1%	
7445	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Frisch isoliert.
8697	20 000	500	49 500	$^1/_{100}$ = 1%	
Shiga: Med. U.A.	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Sammlungsstämme
Tangel . . .	1000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
153	5000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Frisch isoliert
FlexnerHyg.Inst.	30 000	500	49 500	$^1/_{100}$ = 1%	
R. K. I . . .	30 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Sammlungsstämme
R. K. II . .	1 000	5000	45 000	$^1/_{10}$ = 10%	
R. G. A . . .	40 000	500	49 500	$^1/_{100}$ = 1%	
Strong: M. U. A.	20 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Sammlungsstamm
Coli: Duod. 6445	20 000	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	A. d. Duod.-Saft b. Cholang.
7038 . . .	100	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
928 . . .	—	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Colicystitis
919 . . .	50	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	
7254 . . .	—	1000	49 000	$^1/_{50}$ = 2%	Faeces bei Ruhrverdacht
7356 dunkel	—	5000	45 000	$^1/_{10}$ = 10%	Faeces bei Typhusverdacht
			II. Nicht lysosensible Stämme.		
Coli: Stuhl. 6445	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	Faeces b. Cholangitis cfr. ob.
7356 hell .	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	Faec. b. Typhusverd. cfr. ob.
7196 groß .	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	Aus Urin Colicystitis. 2 Varianten.
7196 klein .	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	
6342 . . .	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	Stuhl bei Typhusverdacht.
7290 . . .	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = ca. 40%	
48 . . .	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = ca. 40%	Colicystitis-Urin
Metzkow . .	—	40 000	10 000	$^1/_{1.25}$ = ca. 80%	
211	—	40 000	10 000	$^1/_{1.25}$ = ca. 80%	Faeces bei Typhusverdacht
Typhus: Werner	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = 40%	Sammlung
Paraty. A: R. G. A.	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = 40%	Sammlung
Paraty. B: Freitag	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = 40%	Sammlung
Gärtner: Hochstetter	—	20 000	30 000	$^1/_{2.5}$ = 40%	Sammlung
Friedländer: S. .	—	40 000	10 000	$^1/_{1.25}$ = 80%	Sammlung
Pyozyanus: U. .	—	40 000	10 000	$^1/_{1.25}$ — 80%	Frisch isoliert aus Urin
Proteus: St. . .	—	30 000	20 000	$^1/_{1.7}$ = ca. 60%	Frisch isoliert aus Stuhl

Die Agglutinationsprüfung erfolgte in Verdünnungen von 1 : 25 an aufwärts. Der ursprünglich hohe Titer des Serums von 1 : 200 000 hatte bald nachgelassen und sich nach mehreren Wochen — zu Beginn *dieser* Versuche — auf 1 : 50 000 zunächst konstant eingestellt. Nach Verlauf mehrerer Monate büßte das Serum noch weiter ein. Die Beurteilung erfolgte in der üblichen Weise. Als Grenzverdünnung wurde diejenige bezeichnet, bei der mit der Lupe noch deutliche Flockung zu beobachten war.

Die Agglutinationsversuche mit sensiblen und nicht sensiblen Bakterienstämmen schienen zunächst keine Bestätigung unserer Vermutung zu bringen, da auch nichtagglutinable Stämme gelegentlich lysosensibel waren. Das Bild änderte sich aber wesentlich, wenn die Prüfung im Absättigungsversuch auf den haptophoren Receptorenapparat *gesondert* ausgedehnt wurde. Hierbei ergab sich nämlich die überraschende Tatsache, *daß alle lysosensiblen Keime Agglutinin banden, während die nicht sensiblen Stämme das Serum — im Rahmen der Fehlergrenzen — unbeeinflußt ließen.*

Zur Absättigung wurden 0,5 ccm I.-S. 313 = Serumverdünnung $^1/_{25}$ mit 0,5 Abschwemmung einer 24stündigen Kultur für 24 Stunden im Brutschrank gelassen. Nach Entfernung der Bakterien neues Ansetzen mit Stamm Y 313. Bei der Absättigung ist die quantitative Bakterieneinsaat von großer Bedeutung für gleichmäßige Ergebnisse, worauf ausdrücklich hingewiesen sei. Die Ausführung dieser umfangreichen serologischen Versuche wurde in Gemeinschaft mit Fräulein *Vollbrecht*, wissenschaftlicher Assistentin am Untersuchungsamt, vorgenommen.

Die Tabelle zeigt, daß die lysosensiblen Stämme, auch wenn sie durch Immunserum wenig oder gar nicht agglutiniert wurden, fast das ganze Agglutinin (bis zu einem Rest von 10% im Höchstfalle) banden, während die nicht sensiblen Stämme den wesentlichen Teil des Agglutinins unbenutzt ließen. In einem weiteren Versuch wurde an Stelle der einmaligen Absättigung eine dreimalige vorgenommen, in der Hoffnung, noch deutlichere Differenzen der beiden Stammgruppen zu erzielen.

Die Versuche wurden mit 2 sensiblen Stämmen (Coli 7038, Coli Duod. 6445) und 2 nicht sensiblen Stämmen (Coli Metzkow, Coli 211) durchgeführt. Die Resultate glichen den obigen. Während die nicht sensiblen Stämme nur geringe Mengen Agglutinin banden, nahmen die sensiblen ca. 98% heraus. Eine weitere Erschöpfung konnte nicht beobachtet werden, ebenso wie sich bei den nicht sensiblen Stämmen nichts änderte.

Zu einer Art Probe aufs Exempel suchten wir lysosensible agglutininbindende Stämme in die lysoresistente Form überzuführen, um festzustellen, ob dabei gleichzeitig ein Verlust an Agglutininbindungsvermögen eintritt. Die Überführung in die lysoresistente Form erfolgte durch Vorbehandlung mit Lysin zur Gewinnung von Flatterformen. Wir erzielten mit dem Stamm Y 313, und zwar regelmäßig bei mehrfacher Wiederholung folgendes Ergebnis: Während der *Normalstamm*

von dem Serum bis 1 : 25 000[1]) agglutiniert wurde und im Absättigungsversuch die Agglutinine *fast völlig* erschöpfte (Titer nach Absättigung 1 : 100), zeigte der *lysoresistente Flatterstamm* nur geringe Flockung in der Verdünnung 1 : 100, und das mit ihm abgesättigte Serum agglutinierte den Normalstamm jetzt bis 1 : 6400.

Während dieser Versuch eindeutig ausfiel, ließen sich die gleichen Ergebnisse mit den lysosensiblen Colistämmen Duod. 6445 und Coli 7038 nicht erzielen. Wohl war bei dem lysoresistenten Flatterstamm von Duod. 6445 die Agglutinabilität aufgehoben. Auch zeigte die Absättigung zuweilen — nicht immer — ein Verhalten im obigen Sinne des Flatterstammes Y 313. Diese Unterschiede waren jedoch nicht groß genug, um sie zuverlässig bewerten zu können. Ähnlich verhielt sich 7038: die geringe Agglutinabilität (für den Normalstamm 1 : 100) war für den Flatterstamm aufgehoben. Die Absättigungsergebnisse waren ebenfalls nicht verwertbar. Hieran änderte auch eine mehrfache Passage der Flatterformen in Lysinbouillon nichts.

Vielleicht ist ein auf diese Weise künstlich gewonnener Stamm doch noch nicht völlig einem von Natur aus nicht sensiblen vergleichbar. Diese Verschiedenheit tritt dann bei heterologen Stämmen verständlicherweise besonders deutlich hervor. Die künstlich resistent gemachten Keime behalten vielleicht noch einen mehr oder weniger großen Rest von Bindungsvermögen, was den verschiedenen Ausfall bei mehrfacher Wiederholung bedingen mag. Eine unbeabsichtigte Bestätigung ergab sich uns an dem Stamm Coli 7356 (dunkel). Der Stamm hatte sich in früheren Versuchen stets als lysosensibel und dementsprechend auch als agglutininbindend erwiesen. In einem der letzten Versuche nahm der Stamm kaum noch Agglutinine bei der Absättigung heraus. Eine daraufhin vorgenommene Prüfung ergab, daß der Stamm spontan lysoresistent geworden war.

So eindeutig die Ergebnisse mit dem Stamm Y 313, seinem Lysin und seinem Immunserum auch ausfielen, erschien es doch wünschenswert, die Prüfung der gefundenen Zusammenhänge auf andere Lysine und Sera auszudehnen. Leider standen uns hierfür Versuchsobjekte von gleicher Vollkommenheit nicht mehr zur Verfügung.

Wir arbeiteten vielmehr zunächst mit einem aus einem weiteren Ruhrfall gezüchteten Lysin Fy 704 von starker Wirksamkeit und Polyvalenz. Als Immunserum mußte aber das Patientenserum dienen, dessen Titer mit dem homologen Stamm nur 1/3200 betrug. Dieses Immunserum war also unter natürlichen Bedingungen im infizierten Organismus entstanden. Das Ergebnis, um es gleich zusammenzufassen, ähnelte grundsätzlich dem früheren. Nur waren bei der relativ viel geringeren Wirksamkeit des Serums die Unterschiede

[1]) Betr. Titerabschwächung s. o.

zwischen sensiblen und nicht sensiblen Stämmen nicht so augenscheinlich. Bemerkenswert war aber, wenn auch der zahlenmäßige Unterschied manchmal weniger beweisend schien, die Verschiedenheit im *Charakter der Agglutination:* Während nach Absättigung durch die nicht sensiblen Stämme der Stamm Y 704 in *voller Stärke* unter *sehr grober* Flockung agglutiniert wurde, ging der *typische Charakter der grobflockigen Agglutination* nach Absättigung mit sensiblen Keimen *regelmäßig verloren* und es kam nur zu einer viel feinkörnigeren Zusammenballung.

Ein weiterer Versuch, der allerdings von vornherein wenig aussichtsreich erschien, aber doch hier angeführt werden soll, wurde mit einem Shigalysin F Sh 153 ausgeführt. Das Lysin war stark wirksam, aber erheblich weniger polyvalent. Der Stamm war aus einem Ruhrfall frisch gezüchtet. Als Immunserum stand kein stammeigenes, sondern nur ein käufliches Shigaserum (Titer 3200) zur Verfügung, das zudem den Stamm Shiga 153 nur mäßig bis $^1/_{1000}$ agglutinierte. Auch war das Serum streng artspezifisch und wirkte auf die Stämme der sog. Pseudodysenteriegruppe und andere Keimarten gar nicht. In diesem Versuche ließen sich gesetzmäßige Unterschiede zwischen sensiblen und nichtsensiblen Keimen nicht mit der Deutlichkeit feststellen, wie bei den vorhergegangenen Fällen. Doch waren — wie gesagt — die Vorbedingungen auch nur in sehr beschränktem Maße erfüllt. Zu einem weiteren Versuch wurde ein Kaninchen mit einem lysosensiblen Colistamm (Coli 48) immunisiert, zu dem wir das sehr wirksame Lysin F 48 besitzen. Es gelang jedoch nicht, einen nennenswerten Titer zu erzielen, so daß dieser Versuch aufgegeben werden mußte.

Wir haben auch die weniger gelungenen Versuche angeführt, um darauf hinzuweisen, daß die Gesetzmäßigkeiten nur bei genügend günstigen Versuchsbedingungen überzeugend beobachtet werden können.

II.

Die Betrachtung unserer Ergebnisse führt uns zunächst noch einmal auf gewisse, bereits in der Literatur bekannte Erscheinungen zurück.

Auch wir haben, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (*Bail*, *Dörr*, *Seiffert*), „agglutinierende“ Lysine beobachtet. Im Gegensatze zu der diffus getrübten Kontrolle blieb in diesen Fällen das Nährmedium klar, und die nicht aufgelösten Keime waren in Form von mehr oder minder großen Flocken in der Flüssigkeit suspendiert. Nach einiger Zeit fielen sie dann entweder der völligen Auflösung anheim oder senkten sich nieder, um einen agglutinationsähnlichen Bodensatz zu bilden. Die Flocken bestanden aus lysoresistenten, lysogenen Keimen. Namentlich bei schwachen oder verdünnten Lysinen trat das beschriebene Phänomen auf. Wir konnten z. B. diesen Vorgang bei der Austitrierung nach *Wertemann* feststellen, und zwar so, daß die stärksten Konzentrationen nach einigen Stunden völlig geklärt waren, die mittleren das Flockungsphänomen und die schwächsten völlige Trübung zeigten. Ferner sahen wir das Flockungsphänomen bei vergleichenden Versuchen zweier für dasselbe Lysin in verschiede-

nem Grade sensiblen Stämme eintreten. Das Lysin (F 48) hatte für den Stamm Coli 48 den Titer $L_e = 10^{-9}$, für den Stamm Coli 585 den Titer $L_e = 10^{-5}$. Bei der Auswertung zeigte sich, daß letzterer Stamm schon in den stärkeren Konzentrationen flockte, in welchen der Stamm 48 noch restlos gelöst war. Das für unsere Frage bei diesen Beobachtungen Bemerkenswerte ist, daß im Verlauf der Lyse auch eine Oberflächenänderung erkennbar wird, die zu einer Aneinanderlagerung der Keime nicht im immunbiologischen, aber doch im physikalischen Sinne führt. In ähnlicher Weise sah auch *Neufeld*, daß der Galleauflösung der Pneumokokken eine agglutinationsähnliche Klumpung vorausgehen kann, daß aber auch mitunter, als Andeutung einer Gallebeeinflussung bei fehlender Endlösung, Zusammenballung auftritt (Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig., Bd. 93*, 1924). Auch hier ein Vorgang, der an die beschriebenen Beobachtungen erinnert.

Von ganz besonderer Bedeutung aber sind in diesem Zusammenhange die Mitteilungen *Wents* (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., 37, 408. 1923 u. **39**, 76. 1924) über die mutmaßliche Identität der bakteriotropen Immunstoffe und Agglutinine[1]).

Ein geeignetes Mittel, die Flockungserscheinungen bei der bakteriophagen Lyse zu studieren, ist die Anwendung von verflüssigter Gelatine als Nährmedium. In Bestätigung der Mitteilungen von *Bail*, *Dörr* u. a. konnten wir alle Übergänge von völliger Lyse über Flockung zur Trübung feststellen, die je nach Konzentration von Lysin und Gelatine variierten. *Seiffert* versucht, diese Beobachtungen im Gelatineversuch als eine Oberflächenwirkung zu erklären, wobei die Gelatine die Aufgabe eines Schutzkolloides übernimmt und so die empfindliche Stelle des Bakteriums gegen eine Verankerung des Lysins an sein Opfer abschließt. Dabei macht sich der Schutz um so stärker bemerkbar, je konzentrierter die Gelatine ist. Wo es infolge großen Lysinüberschusses bei nicht völliger Schutzkolloidwirkung zu einer abgeschwächten Lysinbeeinflussung kommt, tritt sie durch Klumpung der geschädigten aber nicht vernichteten, resistent gewordenen Keime als Flockenphänomen in Erscheinung. Ähnliches beobachtet man auch bei den sogenannten schleimbildenden Flatterformen, wo der Schleim die Rolle des Schutzkolloides übernimmt (cf. *Hauduroy*, *Brutsaert*, *Bail*[2]).

---

[1]) Hierbei erscheint uns eine Parallele zu unseren Untersuchungen von Interesse, auf die wir besonders aufmerksam machen möchten. *Neufeld* und *Rimpau* hatten festgestellt, daß „es Streptokokkensera gibt, die trotz bedeutender bakteriotroper Wirkung überhaupt nicht agglutinieren". Es wäre nach unseren Ergebnissen von Interesse, festzustellen, ob die nicht agglutinierenden, aber in hohem Maße bakteriotropen Streptokokkensera *Neufeld* und *Rimpaus* sich bei *Absättigung als agglutininhaltig* erweisen würden.

[2]) Eine Klärung dieser Oberflächenvorgänge wurde durch eine Versuchsanordnung erstrebt, die sich an Beobachtungen von *Amster* und *Fleischer* (Zeitschr.

Betrachtet man die Befunde bei der Flockung einerseits, dem d'Herelleschen Phänomen andererseits, so gewinnt man den Eindruck, daß die Auslösung des Flockungsvorgangs bzw. der Agglutininbindung und der bakteriophagen Lyse an *bestimmte gleiche* Voraussetzungen in der Beschaffenheit der Bakterienoberfläche geknüpft ist.

Wir versuchten eine weitere Stütze dafür dadurch zu gewinnen, daß wir durch Blockierung des Agglutininreceptors des Bakteriums mit seinem Agglutinin die Angriffsfläche für das Lysin auszuschalten uns bemühten.

Hierzu diente uns wieder der Stamm Y 313 nebst zugehörigem Serum und Lysin. Der Titer des Lysins betrug für den Normalstamm L_e^{-7}. Drei Ösen einer 24stündigen Schrägagarkultur wurden in je 2 Röhrchen mit 1 ccm Serumverdünnung 1 : 25 verrieben, das erste Röhrchen nach einer Stunde, das zweite nach 2 Stunden Digerieren zentrifugiert, der Bodendatz mit größerer NaCl-Menge zwecks möglichster Entfernung von Serumresten 4 mal gewaschen und mit 2 ccm Kochsalz aufgenommen. Von dieser mit Agglutinin blockierten Bakterienaufschwemmung wurde je ein Tropfen zum Lyseversuch dem Verdünnungsröhrchen der Wertemannschen Reihe zugesetzt. Als Kontrolle wurde der Versuch ceteris paribus mit Normalbakterien angelegt.

Ferner lief eine Reihe mit dem Normalstamm mit, bei der zu den Verdünnungen je ein Tropfen Serumverdünnung 1 : 5000 zugesetzt war, um die Einwirkung etwa vorhandener Serumspuren kontrollieren zu können. Außerdem wurden von allen Stämmen Plattenversuche ausgeführt. Die Ablesung erfolgte nach 6 und 24 Stunden. Hierbei war es etwas hinderlich, daß die mit Agglutinin beladenen Bakterien im Gegensatz zu dem Normalstamm keine diffuse Trübung des Nährmediums verursachten, sondern einen Bodensatz bei mehr oder weniger klar bleibender Flüssigkeit bildeten. An der Ausdehnung und Art dieses Bodensatzes konnte man aber ohne Schwierigkeit die Einwirkung des Lysins feststellen. Nach 24 Stunden setzte dann auch allgemeine

---

f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**) und *Amster* und *Meyer* (Klin. Wochenschr. 1924, Heft 46) anlehnt. Verff. hatten gefunden, daß unter dem Einfluß von Fällungsmitteln wie Aluminiumsulfat, Tannin u. a. eine Veränderung der Bakterien im Sinne einer Resistenzerhöhung gegen schädigende Einflüsse, z. B. Desinfizientia, Hitze, Strahlenwirkung u. a. m. erfolgt, und nehmen als Ursache eine Veränderung der Bakterienoberfläche an. Wir versuchten daher, durch Vorbehandlung der Keime (Y 313) mit fallenden Verdünnungen von Tannin und Aluminiumsulfat bei wechselnder Einwirkungsdauer eine Änderung der Agglutinabilität und Lysosensibilität zu erzielen. Die Versuche verliefen ergebnislos, da weder die Lysosensibilität noch die Agglutinabilität selbst bei halbstündiger Einwirkung von starkkonzentrierten Lösungen (Aluminsulfat 1 : 20, Tannin 1 : 50) in irgendeiner Weise beeinflußt wurde.

Trübung ein. So konnte man trotzdem — zumal wenn man die Röhrchen aufschüttelte und dabei die Menge der suspendierten Flocken berücksichtigte — die Titergrenze der Lysineinwirkung einigermaßen zuverlässig festzustellen. Da außerdem die Resultate des *Wertemann*schen Versuches den Plattenversuchen genau parallel gingen, können die Ergebnisse wohl verwertet werden[1]). Das Resultat war folgendes:

a) Normalstamm $L_e = 10^{-7}$, Platte 10^{-8};
b) Agglutinationsstamm 1 $L_e = 10^{-4}$, Platte 10^{-2};
(einstündige Bindung)
c) Agglutinationsstamm 2 L_e 10^{-3}, Platte 10^{-1};
(zweistündige Bindung)

Der Versuch mit Zusatz von Serum 1 : 5000 unterschied sich in nichts von Versuch a.

Eine Wiederholung dieses Versuches verlief gleichartig, nur waren die Unterschiede zwischen Agglutinationsstamm I und II nicht so ausgeprägt wie in dem ersten Fall.

Das Ergebnis des Versuchs liegt ganz in der Richtung des erwarteten Erfolges. Daß er nicht vollkommen ausgefallen ist, liegt vermutlich in der noch verbesserungsfähigen Technik, sei es an der noch keineswegs vollständigen Absättigung aller Receptoren mit Agglutinin, sei es an der Trennung des Agglutinins vom Bakterium durch das Waschen.

Jedenfalls sind auch diese Versuche geeignet, unsere Annahme zu stützen, daß die Angriffspunkte der Bakterienoberfläche für das Agglutinin und den Bakteriophagen die gleichen sind, da man durch Blockade mit dem einen — Agglutinin — auch den Zutritt für den anderen — Bakteriophagen — erschwert oder bei vervollkommneter Technik vielleicht versperrt.

Zusammenfassung.

An einem in hohem Maße lysosensiblen Y-Stamme, dem zugehörigen Lysin und Immunserum werden Zusammenhänge zwischen Lysosensibilität und Agglutinabilität bzw. Agglutininbindungsfähigkeit gezeigt, die darauf schließen lassen, daß die Angriffspunkte für das Lysin und das Agglutinin auf der Bakterienoberfläche die gleichen sind. Verlust der Lysosensibilität geht mit Abnahme des Agglutininbindungsvermögens einher und Blockierung des Agglutinogens setzt die Lysosensibilität herab.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung der Arbeit erbrachte *Meissner* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., 93, Heft 7/8)

[1]) Die Übereinstimmung des Plattenversuches mit dem Röhrchenversuch scheint auch dafür zu sprechen, daß die physikalische Verklumpung der Bakterien nicht etwa die eigentliche Ursache der Einbuße an Lysosensibilität ist.

den Nachweis der Bindungs- und Absättigungsmöglichkeit von Lysin durch Bakterien bei Temperatur von 0°.

Diese Feststellung bot uns die Möglichkeit einer Erweiterung unserer Versuche, um für unsere Annahmen eine weitere Stütze zu gewinnen. Wenn es möglich ist, die erfolgte Lysinbindung an Bakterien quantitativ festzustellen, dann war nach unseren Beobachtungen anzunehmen, daß agglutininbeladene Bakterien in geringerem Grade Lysin zu binden vermögen als die entsprechende Menge von Normalbakterien. Der Kürze halber sei an dieser Stelle ohne alle Einzelheiten der Methodik als vorläufiges Ergebnis berichtet, daß wir in Bestätigung unserer Vermutung bei den agglutininbeladenen Bakterien eine deutliche Einbuße an Lysinbindungsvermögen feststellen konnten. Der umgekehrte Weg: Prüfung der Agglutininbindungsfähigkeit lysinbeladener Bakterien, ist wegen der nachträglichen Lyse nicht durchführbar.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. *M. Hahn.*)

Der Einfluß verschiedenfarbigen Lichtes auf die Genauigkeit und die Schnelligkeit des Erkennens von Druckzeichen.

Von

Professor Dr. **A. Korff-Petersen** und Dr. **M. Ogata.**

Mit 2 Textabbildungen.

Die Frage der Beziehung zwischen Sehschärfe bzw. Lesegeschwindigkeit und Beleuchtung ist seit dem Jahre 1754, in welchem *Tobias Mayer* ein mathematisches Gesetz hierfür aufzustellen suchte, von vielen Seiten erörtert worden. Von den wichtigsten Arbeiten dieser Art seien folgende erwähnt: *Posch* (Arch. f. Augenheilkunde **5**, 1876) stellte fest, daß die Sehschärfe etwas rascher wächst als der Logarithmus der Beleuchtungsstärke, während *König* (Sitzungsber. d. Akademie der Wissenschaften, Berlin 1897) sie als eine lineare Funktion des Logarithmus der Beleuchtungsintensität bezeichnet. *Cohn* (Arch. f. Augenheilkunde **13**. 1884) und *Uhthoff* (Arch. f. Ophthalmologie **32**. 1886) kommen im wesentlichen zu der Überzeugung, daß wegen der großen individuellen Unterschiede ein mathematisch formulierbares Gesetz nicht aufgestellt werden könne. Dagegen kommen neuerdings *Roelfs* und *Bierens de Haan* (Arch. f. Ophthalmologie **107**. 1921) zu dem Ergebnis, die Sehschärfe sei der Wurzel aus der Beleuchtungsstärke direkt proportional. Eine zusammenfassende Übersicht über alle diese Arbeiten findet sich in der Schrift von *Löhner*: Die Sehschärfe des Menschen und ihre Prüfung 1912.

Bei den meisten dieser Arbeiten ist auf die Farbe des Lichtes zunächst keine Rücksicht genommen und auch die Arbeiten von *Cohn* (Der Beleuchtungswert der Lampenglocken 1885) und *Korff-Petersen* (Münch. med. Wochenschr. 1919), die sich zur Aufgabe gemacht haben, die zum Lesen und Schreiben notwendige Beleuchtungsstärke festzulegen, beziehen sich nur auf weißes Licht, während *Uhthoff* (a. a. O.) Rücksicht auf die Lichtfarbe genommen hat.

In neuerer Zeit hat es sich jedoch als eine Notwendigkeit erwiesen, auch den Einfluß der Farbe der verschiedenen Beleuchtungsarten auf

die Sehleistung mehr als früher zu beachten; denn die Fortschritte der Beleuchtungstechnik haben dazu geführt, daß die alten Lichtquellen mit dem starken Anteil des rötlich-gelben Lichtes durch solche, in denen erheblich mehr blaue Strahlen vorhanden sind, ersetzt wurden. Von anderer Seite sind auch Lichtfilter eingeführt worden, die das künstliche Licht in seiner Zusammensetzung dem Tageslicht möglichst ähnlich machen sollten, damit es das bei manchen Arbeiten notwendige natürliche Farbenempfinden nicht beeinträchtige.

Die Frage nach dem Einfluß der Lichtfarbe ist bereits von vielen Seiten in Angriff genommen; da sie aber noch schwieriger ist als die im voraufgehenden erwähnte, gehen hier die Ansichten noch mehr auseinander. Die älteren Untersuchungen sind von *Reichenbach* in seiner Arbeit „Über den Einfluß der Farbe künstlicher Lichtquellen auf die Sehschärfe", (Zeitschr. f. Hyg. **41**. 1902) kritisch untersucht worden, und er kommt zu dem Ergebnis, daß die Arbeiten von *Cohn* (Archiv f. Augenheilkunde 8. 1879) *Crova* et *Lagarde* (Compt. rend. 1881) und *Uhthoff* (Graefes Archiv 1886 und 1890) nicht einwandfrei sind, da sie die verschiedenen Beleuchtungsstärken bei den verschiedenen Farben in ihren Versuchen nicht genügend berücksichtigt haben.

Unter Berücksichtigung dieser Momente haben *Mace de Lepinay* und *Nicati* (Ann. de chimie et physique 1881) gefunden, daß im weniger brechbaren Teile des Spektrums (bis zur Wellenlänge 517) Beleuchtungsstärke und Sehschärfe parallel gingen, daß aber nach dem blauen Ende hin die Sehschärfe hinter der Helligkeit zurückbleibt. — Übrigens hat *Uhthoff* im wesentlichen gleiche Ergebnisse gehabt.

Die *König*sche Angabe (Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akademie d. Wissensch. 1897), daß bei gleicher Beleuchtungsstärke die Sehschärfe auch bei verschiedenfarbigem Lichte gleich sei, wird im allgemeinen heutzutage abgelehnt. Die Art, wie er seine Untersuchungen anstellte, entspricht jedenfalls keineswegs der Praxis, da er die Sehzeichen auf ein Papier aufklebte, dessen Farbe der jeweiligen Lichtfarbe entsprach. Auch die Art, wie er die Beleuchtungsstärke feststellte, wird neuerdings von der Wissenschaft abgelehnt.

Reichenbach (a. a. O.) verglich die Sehschärfe bei gleicher Beleuchtungsstärke, die hervorgerufen wurde einmal durch eine elektrische Glühlampe, dann durch eine Nernstlampe und schließlich durch einen Auerbrenner, indem er nach dem Takte eines Metronoms Zahlen lesen ließ und die dabei gemachten Fehler wertete. Er kam zu dem Ergebnis, daß das an langwelligen Strahlen reiche Licht der Kohlenfadenlampe das des Gasglühlichtes und das der Nernstlampe, die reicher an kurzwelligen Strahlen sind, hinsichtlich der Sehschärfe erheblich übertrifft; er ist jedoch der Ansicht, daß seine Untersuchungen noch ergänzt werden müssen, da er nur bei geringen Beleuchtungsstärken gearbeitet hat.

Spätere Untersuchungen, von denen hier die von *Oerum*[1]), *Boltunow*[2]), *Loeser*[3]), *Lux*[4]) und *Schneider*[5]) erwähnt seien, weichen in ihren Ergebnissen teilweise recht erheblich voneinander ab. Dies ist zweifellos auf die Verschiedenartigkeit der Methode zurückzuführen. *Oerum* fand die Sehschärfe, bestimmt nach der Punktmethode, am größten für Weiß, dann folgt Rot, Grün und Blau. Als Beobachtungsobjekt benutzte er sehr kleine leuchtende Punkte auf schwarzem Grunde. Er ist der Ansicht, daß die Sehschärfe von der Intensität des Lichtes nur wenig abhängt.

Boltunow verwandte leuchtende C-förmige Ringe auf dunklem Grunde und fand die kleinste Sehschärfe für Rot, eine mittlere für Grün und die größte für Weiß. Er photometrierte die leuchtenden Flächen mit dem Flimmerphotometer. Wiederholte er seine Untersuchungen mit der Punktmethode, so war die Reihenfolge der Sehschärfe in den einzelnen Farben die folgende: am besten in Rot, dann in Weiß und am ungünstigsten in Grün. Bei weiteren Änderungen der Methode fand er wieder andere Verhältnisse der Sehschärfe. Dies zeigt deutlich, von wie großer Bedeutung die Versuchsanordnung für den Ausfall der Ergebnisse ist.

Loeser beobachtete im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Autoren dunkle Haken bzw. Punkte auf leuchtendem Grunde. Er fand die kleinste Sehschärfe in Rot, dann folgte Grün und ganz ähnlich wie dies verhielt sich Weiß. Bei Abnahme der Lichtintensität wurden die Unterschiede geringer.

Lux, dessen Versuche insofern den Anstoß zu den unserigen gaben, als wir davon ausgingen, den Widerspruch zwischen seinen und den *Reichenbach*schen Ergebnissen aufzuklären, beobachtete dunkle Zeichen auf weißem Grunde, und zwar handelte es sich um die Leonhard-Weberschen Sehzeichen. Diese waren in einer Ulbrichtschen Kugel angeordnet, und die Beobachtung geschah durch die verschiedenen Farbenfilter hindurch, während die Beleuchtung durch farbloses Licht geschah. Er fand dabei, daß die durch das Rotfilter hindurch gelesenen Zeichen erheblich stärker beleuchtet werden mußten, um ebensogut erkannt zu werden, wie die durch das Blaufilter hindurch beobachteten.

Die Art der Untersuchung der letzten 4 Autoren weicht vollkommen von den in der Wirklichkeit bestehenden Verhältnissen ab. Wir haben es in der Wirklichkeit weder mit selbstleuchtenden Sehzeichen noch

---

[1]) *Oerum*, Studien über die elementaren Endorgane für die Farbenempfindung Skandinav. Arch. f. Physiol. **16**. 1904.

[2]) *Boltunow*, Über die Sehschärfe im farbigen Licht. Zeitschr. f. Sinnesphysiol. **42**. 1908.

[3]) *Loeser*, Das Verhalten der Sehschärfe im farbigen Licht. Arch. f. vergl. Ophth. **69**. 1909.

[4]) *Lux*, Zeitschr. f. Beleuchtungswesen 1920.

[5]) *Schneider*, Der Einfluß der Lichtfarbe auf die Leistung des Sehorgans und seine Ermüdung. Licht u. Lampe 1924.

selbstleuchtendem Grunde zu tun. Bei der photometrischen Bestimmung der in Frage kommenden Lichtgrößen handelt es sich bei *Oerum*, *Boltunow* und *Loeser* gar nicht um die Beleuchtungsstärke, sondern viel eher um die Leuchtdichte. Auch die Beobachtung durch farbige Gläser hindurch, wie sie *Lux* angewendet hat, entspricht nicht dem Lesen in der Praxis. Bei Versuchen, die Herr Dr. *Lux* die Freundlichkeit hatte, dem einen von uns (K. P.) vorzuführen, wurde auch nicht die Sehschärfe an sich bestimmt, sondern die Zeit festgestellt, welche zur Auflösung der Zeichen notwendig war.

Im Gegensatz hierzu entsprechen die Versuchsanordnungen von *O. Schneider* der Wirklichkeit besser. Er hat durch Lichtfilter farbig gemachtes Licht einer Osramlampe auf Leseproben auffallen lassen, und zwar bestanden diese aus mathematischen Tafeln. Leider hat er nur bei einer Beleuchtungsstärke, und zwar bei 20 Lux gearbeitet. Es kam ihm auch mehr darauf an, den ermüdenden Einfluß der verschiedenen Lichtfarben zu studieren, als Sehschärfe oder Lesegeschwindigkeit festzustellen. Er hat aber doch auch die Leistung bei verschiedenfarbigem Licht überhaupt bewertet, und zwar stellte er fest, wieviel Zeichen in einer Minute gelesen werden konnten, maß also die Lesegeschwindigkeit. Er glaubt aus seinen Versuchen schließen zu können, daß das rote Licht auf die Leistung des Auges besonders ungünstig wirkt; es ist freilich recht schwierig, aus den mitgeteilten Versuchsprotokollen, soweit die Lesegeschwindigkeit in Frage kommt, dieses herauszulesen.

Bei unseren eigenen Versuchen bemühten wir uns, Verhältnisse herzustellen, die der Wirklichkeit möglichst nahe kamen. Wir haben uns vorläufig auf die Untersuchung der beim Lesen vorliegenden Verhältnisse beschränkt, und zwar untersuchten wir einmal, wie sich die *Erkennungsmöglichkeit* von Sehzeichen bei den verschiedenen Arten der Beleuchtung verhielten, also etwa das, was *Löhner* die Sehleistung des dioptrisch normalen Auges nennt. In den nachfolgenden Ausführungen haben wir dies meistens kurz mit „Sehschärfe" bezeichnet. Ferner untersuchten wir die *Geschwindigkeit*, mit der bestimmte Sehzeichen erkannt werden konnten.

1. Untersuchungen über die Sehschärfe bei verschiedenfarbigem Licht.

Die Probe bezüglich der Genauigkeit des Erkennens von Druckzeichen stellten wir an den bekannten Snellenschen Probetafeln an. Diese wurden durch auffallendes Licht beleuchtet. Bei dieser Versuchsanordnung spielten zweifellos postretinale Vorgänge eine große Rolle, besonders das Erraten der Schriftzeichen. Dies Erraten ist aber sicherlich bei einer sehr großen Anzahl von Sehleistungen vor allem beim Lesen außerordentlich wichtig. Für manche Zwecke, besonders für die Gewerbehygiene wäre es vielleicht noch wichtiger, andere Komponenten

der Sehschärfe eingehender zu studieren, so z. B. das optische Auflösungsvermögen des Auges. Dies muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Die Beleuchtungsstärke wurde in folgender Weise ermittelt: Wir bestimmten mittels des Flimmer-Photometers (s. unten) nach *Bechstein* die Lichtstärke einer Osram-Glühlampe, die in eine nur an einer Seite offene Laterne eingesetzt war und deren Klemmenspannung stets kontrolliert wurde. Dann wurde vor die Öffnung der Laterne eines der verschiedenen Lichtfilter gesetzt, die Lichtstärkenbestimmung wiederholt und nun der Abstand berechnet, in welchem die Laterne aufgestellt werden mußte, um auf der Snellenschen Tafel die gewünschte Beleuchtungsstärke zu ergeben. Da die Laterne auf der optischen Bank verschieblich war, ließ sich die richtige Einstellung leicht erreichen.

Zur Messung der farbigen Lichter konnte naturgemäß nur ein Photometer benutzt werden, daß den Vergleich der Lichtquellen nach ihrer optischen Lichtstärke ermöglicht. Wir bedienten uns dazu, wie erwähnt, des Flimmerphotometers. Dies beruht auf folgendem Prinzip: Wird ein Gesichtsfeld schnell hintereinander abwechselnd von zwei verschieden starken Lichtquellen beleuchtet, so hat der Beobachter das Empfinden des Flimmerns. Dies Flimmern hört auf, wenn die erzeugten Beleuchtungsstärken gleich werden, und zwar treten diese Erscheinungen auch bei ungleicher Farbe der Lichtquellen ein. Von diesem Prinzip ist bei dem Bechsteinschen Photometer in der Weise Gebrauch gemacht, daß von zwei Seiten eines Gipskeiles die eine von der zu untersuchenden Lichtquelle, die andere von einer Normallampe beleuchtet wird. Eine durch einen kleinen Elektromotor drehbare keilförmige Linse läßt je nach ihrer Stellung von der einen oder anderen Seite des Gipskeiles Licht in das Auge des Beobachters fallen. Während die Linse rotiert, wird nun das Photometer so lange auf der optischen Bank verschoben, bis das Flimmern ein Minimum zeigt. Bezüglich Einzelheiten verweisen wir auf *W. Bechstein* („Ein neues Flimmerphotometer", Zeitschr. f. Instrumentenkunde 1905).

Mit dem Flimmerphotometer nahmen wir eine große Reihe von Vorversuchen vor, um uns in dessen Gebrauch zu üben. Wir stellten zunächst die Rotationsgeschwindigkeit fest, bei der die Zone, in welcher das Flimmern verschwand, möglichst eng begrenzt war. Dann bestimmten wir so lange den Flimmerwert der Lampe nach dem Vorsetzen farbigen Glases, bis wir beide fast völlig übereinstimmende Ergebnisse hatten. Auch ein Rot-Grün-Anormaler (Dr. N.) hatte fast dieselben Resultate bei den einzelnen Messungen wie wir.

Die Beleuchtungsstärken, welche sich auf der Snellenschen Tafel ergeben mußten, wenn wir die nach der Flimmermethode gemessene Lichtquelle in der durch Rechnung ermittelten Erntfernung aufstellten, haben wir auch mittels des Weberschen Photometers nach dem Prinzip

der Sehschärfenmethode unmittelbar gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1. *Beleuchtungsstärke auf der Snellenschen Tafel.*

Farbe	Berechnet auf Grund des Flimmerwertes der Lichtstärke Lux	Gemessen mit dem Weberschen Photometer Lux	Differenz %
Weiß	30	29	— 3,3
	20	19,2	— 4,0
	10	9,7	— 3,0
	5	4	— 20,0
Rot	30	136	+ 300
	20	77	+ 285
	10	30	+ 200
	5	16,5	+ 220
Gelb	30	29	— 3,3
	20	18	— 10,0
	10	7	— 30,0
	5	3	— 40,0
Blau	30	30,8	+ 2,4
	20	19,5	— 2,5
	10	10,9	+ 9,0
	5	6,6	+ 32,0

Diese Werte stimmen für Weiß bei Beleuchtungsstärken von 10 Lux aufwärts sehr gut überein. Die Abweichungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Methode. Größere Abweichungen zwischen den Werten der beiden Methoden finden sich bei 5 Lux. Vielleicht macht sich hier das Purkinjesche Phänomen bemerkbar. Bei Blau liegen ebenfalls für Werte von 10 Lux aufwärts die Abweichungen innerhalb der Fehlergrenzen und ergeben erst bei 5 Lux größere Differenzen. Der Größenordnung nach verhalten sie sich ähnlich wie bei Weiß; dem Vorzeichen nach sind sie allerdings gerade umgekehrt. Bei Gelb ergeben sich größere Abweichungen bereits bei 10 Lux. Möglicherweise beginnt hier der Einfluß des Purkinjeschen Phänomens schon bei höheren Beleuchtungsstärken. Ganz abweichend waren die Werte in Rot. Hier waren die Messungen mit dem Weberschen Photometer sehr ungenau, da auf keine Weise auch nur annähernd Farbengleichheit der beiden Ringe im Gesichtsfeld erreicht werden konnte. Auf diese vergleichenden Messungen werden wir am Schlusse der Arbeit noch zurückkommen.

Um möglichst reine Spektralfarben zu bekommen, haben wir für unsere eigentlichen Versuche über das Erkennen von Schriftzeichen Lichtfilter benutzt, die aus 1 bzw. 2 cm breiten, mit verschiedenartigen Farblösungen gefüllten Glaströgen mit planparallelen Begrenzungen bestanden. Die Farblösungen stellten wir uns nach dem Vorgange von *W. Büttger* (Diss. med. Göttingen 1923) folgendermaßen her. Es war:

Rot eine Lösung von Neutralrot in Wasser,

Gelbgrün eine alkoholische Lösung von Naptholgelb (dabei haben wir, um eine möglichst schmale Spektralbreite zu schaffen, eine gelbfarbene Birne als Lichtquelle benutzt),

Blau eine Lösung von Berlinerblau in Wasser unter Zugabe einer geringen Zuckermenge als Schutzkolloid.

Die von den Lichtfiltern durchgelassenen Spektralbreiten waren[1]):

Rot	μ = 592—698	Blau	μ = 456—530
Gelb	μ = 523—634	Weiß	μ = 400—632

Die Stärke des Lichtes in den einzelnen Teilen des vom Lichtfilter jeweils durchgelassenen Spektralbezirkes konnten wir mangels eines Spektralphotometers nicht bestimmen. — Bei Blau mußte der 2 cm breite Glastrog und eine 300 Wattlampe verwendet werden, um eine möglichst geringe Spektralbreite zu erreichen. Bei Rot wurde ebenfalls die 300-Wattlampe, aber nur ein 1 cm breiter Trog benutzt. Als weißes Licht haben wir eine nackte Osramlampe von 32 Kerzen benutzt.

Die Untersuchungen auf Sehschärfe wurden immer in der Dunkelkammer gemacht. Die Versuchspersonen waren Angestellte und Assistenten des Instituts, unter ihnen befand sich eine Dame. Der Augenbefund der einzelnen Personen, für dessen Erhebung wir Herrn Privatdozent Dr. *Comberg*, Oberarzt der Universitäts-Augenklinik, Ziegelstr., zu besonderem Dank verpflichtet sind, ist aus nachstehender Tabelle 2 zu ersehen.

Tabelle 2.

Versuchsperson	Sehschärfe	Ophthalm. Befund	Farbensinn
Dr. K.-P. . .	bdsts.: $^{5}/_{5}$	o. B.	o. B.
N.	„ $^{5}/_{5}$	o. B.	o. B.
Frl. W. . . .	„ $^{5}/_{5}$	o. B.	o. B.
M.	r.: $^{5}/_{20}$, l.: $^{5}/_{10}$—$^{5}/_{5}$ Brechung: r.: 0,5 ⊃ + 2,0 Cyl. A 120 ° S = $^{5}/_{10}$ l.: −0,5 Cyl. A 20° S = $^{5}/_{5}$	r. punktf. Linsentrübung	o. B.
Dr. H. . . .	r.: −6,0 ⊃ 2,5 Cyl. A 20° = $^{5}/_{6}$ l.: −5,0 ⊃ −3 Cyl. A 160° = $^{5}/_{6}$ mit eigenem Glas r.: $^{5}/_{6}$, l.: $^{5}/_{15}$	o. B.	o. B.
Dr. L. . . .	r.: −7,0 = $^{5}/_{6}$, l.: −6,0 $^{5}/_{5}$ mit eigenem Glas bdsts.: $^{5}/_{5}$	o. B.	o. B.
Dr. O. . . .	r.: 1,0 ⊃ −1,0 Cyl. A 0 = $^{5}/_{5}$ l.: 1,0 ⊃ −0,75 Cyl. A 0 = $^{5}/_{5}$	o. B.	o. B.
Dr. N. . . .	bdsts.: $^{5}/_{5}$	o. B.	Deuteranormal

Die Versuchspersonen M. und Dr. O. waren bei den Versuchen nicht voll auskorrigiert.

[1]) Herrn Prof. *Wedding*, Direktor des beleuchtungstechnischen Instituts der Technischen Hochschule Berlin, und den Herren seines Instituts danken wir auch an dieser Stelle bestens für die liebenswürdige Unterstützung unserer Arbeit durch die Eichung unserer Vergleichslampen und Spektralapparate.

Tabelle 3. *Sehschärfe der einzelnen Versuchspersonen für*

	Versuchsperson	Beleuchtung…								
		Weiß					Rot			
		2	5	10	20	30	2	5	10	20
1	Dr. K. P.	6/6-6/7	6/6	6/6	6/6	6/5	6/7	6/6	6/6-6/5	6/6
2	N. . . .	6/7	6/6	6/7-6/6	6/5-6/6	6/5	6/6	6/6-6/7	6/6	6/5
3	Frl. W. .	6/12	6/8-6/9	6/7	6/6-6/5	6/6-6/5	6/10-6/11	6/9	6/9	6/7
4	M. . . .	6/12-6/11	6/10	6/10-6/9	6/8	6/7	6/18	6/10-6/11	6/11	6/9
5	Dr. H. .	6/18-6/24	6/18-6/12	6/15-6/12	6/11	6/9	6/18-6/12	6/12	6/12	6/9
6	Dr. L. .	6/10	6/9	6/8	6/7-6/8	6/7	6/9-6/10	6/9	6/9-6/8	6/7-6/5
7	Dr. O. .	6/15	6/11	6/10	6/8	6/8	6/11-6/12	6/9-6/10	6/9-6/10	6/8-6/7
8	Dr. N. .	6/8-6/9	6/6	6/5-6/4	6/5-6/4	6/4	6/6-6/7	6/6-6/5	6/5	6/5-6/4

Gelesen wurde binokular nach genügender Dunkeladaptation in einer Entfernung von 6 m von den Snellenschen Tafeln[1]). An jedem Tage wurde nur ein Versuch gemacht, damit keine Ermüdung der Augen eintrat, und zwar wurden die Versuche meiˌt um 11 Uhr vormittags vorgenommen. Nach jedem Versuche wurden die Snellenschen Tafeln gewechselt, damit ein Auswendiglernen der Zeichen möglichst vermieden wurde. Gelesen wurde so, daß die Versuchsperson mit den großen Buchstaben anfing und zu den kleineren fortschritt.

Wenn eine Reihe ohne Fehler gelesen werden konnte, die folgende aber überhaupt nicht, so wurde als Sehschärfe der Quotient aus der tatsächlichen Entfernung der Versuchsperson von der Tafel (6 m) und der auf der Snellenschen Tafel angegebenen Sehweite angegeben. Wurde eine Reihe noch voll (z. B. Reihe 6) von der folgenden (z. B. Reihe 5) nur 2 oder 3 Zeichen gelesen, so bezeichneten wir die Sehschärfe mit 6/5—6/6.

Nach diesen Regeln haben wir 4 verschiedene Lichtfarben untersucht, und zwar bei einer Beleuchtungsstärke von 2, 5, 10, 20 und 30 Lux. Wir steigerten die Beleuchtungsstärke nicht regelmäßig, sondern es folgte auf eine Beleuchtungsstärke am nächsten Tage manchmal eine stärkere, manchmal eine schwächere. Auf die Weise sollte die Suggestion möglichst ausgeschlossen werden. Bei den niedrigen Beleuchtungsstärken war zweifellos mit dem Eintreten des Purkinjeschen Phänomens zu rechnen. Dies lag aber gerade in unserer Absicht, da wir auch dessen Einfluß kennen lernen wollten. Die von den einzelnen Versuchspersonen erreichte Sehschärfe ergibt sich aus Tab. 3.

Die Zunahme der Sehschärfe bei den einzelnen Versuchspersonen erfolgt bei steigender Beleuchtungsstärke nicht immer in einer glatten Kurve, wie die vorstehende Tabelle zeigt. Dies ist sicherlich durch postretinale, psychische Momente bedingt. Die Sehschärfe zeigt jedoch

[1]) Nur in einigen wenigen Fällen mußte auf eine Entfernung von 7 m zurückgegangen werden.

verschiedene Beleuchtungsstärken und verschiedene Lichtfarben.

stärke (Lux)									
Blau					Gelb				
2	5	10	20	30	2	5	10	20	30
6/10-6/12	6/11	6/8	6/7	6/6	6/8-6/7	6/6-6/5	6/6-6/5	7/5	7/4
6/9-6/9	6/6	6/8-6/9	6/6	6/6	6/7-6/6	6/6	7/5-7/4	8/6	8/5-8/4
6/12	6/12	6/10	6/10-6/9	6/8-6/7	6/9	6/8-6/7	6/6	6/5	6/5-6/4
6/12	6/10-6/12	6/12-6/11	6/10	6/10	6/11	6/10-6/9	6/7	6/7-6/6	6/7-6/6
6/36	6/36	6/36-6/24	6/24	6/18	6/18-6/12	6/10-6/9	6/8-6/9	6/8-6/9	6/8
6/18-6/12	6/12	6/11-6/10	6/10	6/9-6/10	6/9	6/7	6/7	6/6	6/5
6/18	6/18	6/12	6/10	6/10	6/18-6/12	6/9	6/10-6/7	6/7	6/6
6/11	6/9	6/6	6/5	6/5	6/7	6/9-6/6	6/5	7/4	8/5

ein ausgesprochenes Steigen mit zunehmender Beleuchtungsstärke bis zu 30 Lux. Dies tritt bei jeder Farbe ein, aber die Sehschärfe ist für die verschiedenen Farben bei gleicher Beleuchtungsstärke eine verschiedene. Auch bei mehr als 30 Lux haben wir einige Unteruchungen angestellt, doch ergab sich dabei keine wesentliche Zunahme der Sehschärfe.

Wir werden nunmehr die Versuchsergebnisse eingehender besprechen.

A. *Die größten Unterschiede zwischen der Sehschärfe bei verschiedenen Farben aber gleicher Beleuchtungsstärke.*

Bei allen 8 untersuchten Personen stellten wir zunächst im allgemeinen fest, daß bei jeder Beleuchtungsstärke das gelbe Licht bessere Sehschärfe als alle anderen Farben ergab. Am schlechtesten war stets das blaue. Wir haben dann für Gelb und Blau ausgerechnet, um wieviel Prozent die Sehschärfen bei der gleichen Beleuchtungsstärke voneinander verschieden waren. Bei kleinen Beleuchtungsstärken war dieser Unterschied verhältnismäßig gering (s. Tab. 4). Er trat von 10 Lux an sehr stark hervor und übertrifft weit die Fehlermöglichkeiten der Methode, selbst wenn wir diese auf 20% annehmen.

Tabelle 4. *Größte Unterschiede der Sehschärfe in Gelb und Blau.*

Versuchs-personen	Beleuchtungsstärke in Lux 2	5	10	20	30
Dr. K. P. .	40%	55%	37%	53%	75%
N.	21%	25%	75%	30%	78%
Frl. W. . .	17%	31%	40%	47%	45%
M.	6%	21%	37%	33%	35%
Dr. H. . . .	25%	47%	51%	47%	43%
Dr. L. . . .	26%	35%	29%	40%	56%
Dr. O. . . .	9%	34%	33%	27%	41%
Dr. N. . . .	31%	26%	20%	54%	40%

Tabelle 5. *Übersicht des Verhältnisses der Sehschärfen bei verschiedener Lichtfarbe (Weiß=1).*

Name	Lichtstärke 2 Lux				5 Lux				10 Lux				20 Lux				80 Lux			
	Gelb	Weiß	Rot	Blau	Gelb	Weiß	Rot	Blau	Gelb	Weiß	Rot	Blau	Gelb	Weiß	Rot	Blau	Gelb	Weiß	Rot	Blau
Dr. P. . .	0,86	1	0,92	0,44	1,1	1	1	0,745	1,1	1	1,1	0,75	1,4	1	1	0,86	1,45	1	0,83	0,83
N. . . .	1,08	1	1,16	0,82	1	1	0,94	0,75	1,70	1	1,07	0,87	1,18	1	1,09	0,91	1,5	1	1	0,83
Frl. W. .	1,34	1	1,1	1	1,14	1	0,94	0,615	1,16	1	0,78	0,7	1,09	1	0,78	0,665	1,12	1	0,83	0,75
M. . . .	1,05	1	0,63	0,96	1,05	1	0,965	0,715	1,36	1	0,87	0,83	1,24	1	0,89	0,80	1,1	1	0,88	0,705
D. O. . .	1,02	1	1,30	0,82	1,21	1	1,16	0,6	1,33	1	1,06	0,83	1,14	1	1,08	0,80	1,33	1	1	0,8
Dr. L. . .	1,11	1	1,05	0,68	1,28	1	1	0,745	1,15	1	0,945	0,76	1,41	1	1	0,845	1,4	1	1	0,745
Dr. H. . .	1,4	1	1,4	0,58	1,53	1	1,22	0,41	1,73	1	1,22	0,51	1,29	1	1,21	0,46	1,12	1	1,12	0,49
Durchschn.	1,12	1	1,08	0,76	1,19	1	1,03	0,63	1,36	1	1	0,75	1,25	1	1	0,76	1,29	1	0,95	0,735
Dr. N. . .	1,4	1	1,30	0,78	0,93	1	1,1	0,67	0,92	1	0,92	0,74	1,29	1	1	0,89	1,06	1	1	0,8

Gelb : Weiß : Rot : Blau = 1,24 : 1 : 1,01 : 0,72

Der Widerspruch, der zwischen unseren Befunden und einigen der früheren Untersucher besteht, ist vielleicht zum Teil darauf zurückzuführen, daß diese nicht angegeben haben, bei welcher Beleuchtungsstärke sie ihre Versuche vornahmen.

B. Vergleich der Sehschärfe bei verschiedenen Farben mit der bei weißem Licht. (Osramlampe).

Um eine leichte Übersicht über das Verhalten der Sehschärfe bei den verschiedenen Farben und Beleuchtungsstärken zu bekommen, haben wir für die verschiedenen Versuchspersonen die Sehschärfe im weißen Lichte jeweils = 1 und dann den Wert der übrigen hierzu in Proportion gesetzt. Ergaben sich dabei größere Zahlen als 1, so bedeutet das, daß bei der betreffenden Farbe größere Sehschärfe besteht als bei weißem Licht. Zahlen kleiner als 1 bedeuten geringere Sehschärfe. Die einzelnen Werte zeigt nebenstehende Tabelle 5.

Im Gebiete schwacher Beleuchtung (2—5 Lux) ist die Reihenfolge der Sehschärfenwerte bei den einzelnen Farben individuell etwas verschieden. Im allgemeinen aber ist hier das gelbe Licht am günstigsten. Dann folgt Rot und Weiß, zwischen denen die Un-

terschiede aber nur ehr gering sind, am ungünstigsten ist Blau. Mit zunehmender Beleuchtungsstärke bleibt der Unterschied zwischen Rot und Weiß immer sehr klein; bei 30 Lux ist das weiße Licht etwas günstiger als das rote. Das gelbe Licht gibt immer die besten Resultate und Blau ist immer am ungünstigsten.

Eine Zusammenstellung der Mittelwerte aus dieser Tabelle, soweit sie sich auf Personen mit normalem Farbensinn bezieht, ergibt folgende Reihenfolge: Gelb 1,24, Rot 1,01, Weiß 1,0, Blau 0,73. Zur Probe auf die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse seien nachstehend die größten Abweichungen der Verhältniszahlen mitgeteilt: Weiß 1,0, Rot 0,95—1,08, Gelb 1,12—1,36, Blau 0,63—0,76.

C. Untersuchungen über die Sehschärfe bei zunehmender Beleuchtung und verschiedenen Farben.

Setzt man die von den einzelnen Versuchspersonen überhaupt erreichte höchste Sehschärfe, die von allen Personen bei 30 Lux im gelben Licht erreicht wurde, = 1 und bezieht darauf den Wert der Sehschärfe, die bei anderer Beleuchtung bzw. anderer Lichtfarbe erzielt wurde, so ergeben sich die Zahlen der nebenstehenden Tabelle 6.

Zieht man aus den zusammengehörigen Zahlen das Mittel, so ergibt sich die nachfolgende Tabelle 7 auf S. 38.

Trägt man diese Zahlen in ein Koordinatiensystem ein, so erhält man folgende Kurvenschar (siehe Abb. 1 auf S. 38.

Tabelle 6.

Name	Beleuchtungsstärke (Lux)																			
	Gelb					Rot					Weiß					Blau				
	2	5	10	20	30	2	5	10	20	30	2	5	10	20	30	2	5	10	20	30
Dr. P.	0,45	0,63	0,63	0,8	1	0,49	0,57	0,63	0,57	0,57	0,53	0,57	0,62	0,68	0,83	0,232	0,312	0,425	0,49	0,57
N.	0,515	0,555	0,87	0,72	1	0,555	0,515	0,555	0,665	0,665	0,475	0,555	0,515	0,61	0,665	0,394	0,415	0,45	0,555	0,555
Frl. W.	0,495	0,60	0,74	0,89	1	0,43	0,49	0,49	0,635	0,74	0,37	0,525	0,635	0,815	0,89	0,37	0,37	0,445	0,54	0,605
M.	0,59	0,675	0,925	1	1	0,35	0,605	0,505	0,71	0,80	0,55	0,64	0,67	0,80	0,915	0,53	0,53	0,555	0,64	0,64
Dr. O.	0,42	0,67	0,80	0,86	1	0,525	0,64	0,64	0,81	0,75	0,40	0,55	0,60	0,75	0,75	0,33	0,33	0,50	0,6	0,6
Dr. L.	0,55	0,715	0,715	0,83	1	0,525	0,555	0,59	0,665	0,715	0,5	0,57	0,62	0,68	0,83	0,315	0,38	0,44	0,46	0,495
Dr. H.	0,54	0,85	0,945	0,945	1	0,55	0,67	0,67	0,89	1	0,38	0,55	0,55	0,73	0,89	0,226	0,226	0,28	0,332	0,44
Dr. N.	0,535	0,625	0,625	1,09	1	0,50	0,69	0,75	0,84	0,94	0,43	0,625	0,84	0,84	0,935	0,344	0,42	0,625	0,75	0,75

Tabelle 7. *Übersicht der Mittelzahlen der Tabelle 6.*

	Gelb	Weiß	Rot	Blau
30 Lux .	1	0,803	0,75	0,566
20 Lux .	0,863	0,708	0,70	0,517
10 Lux .	0,803	0,594	0,59	0,427
5 Lux .	0,67	0,564	0,58	0,36
2 Lux .	0,508	0,458	0,49	0,348

Aus diesen Kurven läßt sich folgendes ersehen: **Die Sehschärfe ist bei allen Beleuchtungsstärken in Gelbgrün am größten,** was auch mit den Ergebnissen von *Löckiesh* übereinstimmt. *Die Überlegenheit dieser Farbe zeigt sich besonders bei höherer Beleuchtungsstärke.* Der Wert der Sehschärfe in Gelbgrün steigt bei niedrigen Beleuchtungsstärken mit der Zunahme der Beleuchtungsstärke zunächst sehr stark und dann in flacherem Bogen an. Bei den übrigen untersuchten Farben ist der Anstieg im allgemeinen flacher, bei Blau nähert er sich stark der geraden Linie. **Die bei rotem und weißem Licht erhaltenen Sehschärfen sind bei allen Beleuchtungsstärken unter sich fast gleich,** die Abweichungen überschreiten kaum die Fehlergrenze. **Blaues Licht ergab unter allen Verhältnissen die geringste Sehschärfe.** *Eine Beleuchtungsstärke von 30 Lux in rotem oder weißem Lichte ergab eine Sehschärfe, die kleiner war als bei 10 Lux in gelbgrünem Lichte. Bei blauem Lichte entsprach die Sehschärfe bei 30 Lux kaum derjenigen von 5 Lux in Gelb.* Das sind so große Unterschiede, daß demgegenüber kleine Ungenauigkeiten in der Beobachtung die bei solchen Untersuchungen nie ganz auszuschließen sind, keine Rolle spielen.

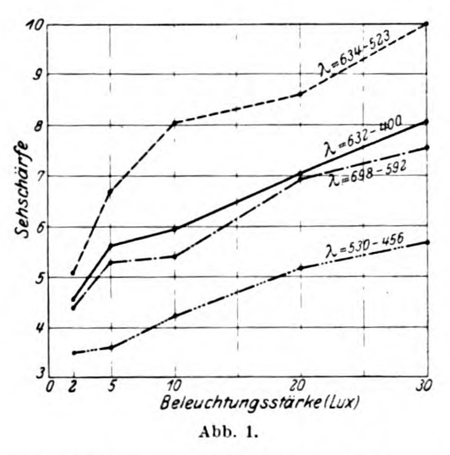


Abb. 1.

Diese Ergebnisse stimmen sehr weitgehend mit denen von *Uhthoff* überein, dessen Kurvenscharen den unserigen sehr ähnlich sind. Auch die Ergebnisse *Reichenbachs* lassen sich mit den unserigen gut in Übereinstimmung bringen, da auch er die geringsten Sehschärfen bei solchen Lampen fand, die die meisten kurzwelligen Strahlen aufwiesen.

2. Untersuchungen über die Lesegeschwindigkeit bei verschiedenfarbigem Licht.

Im 2. Teile unserer Arbeit haben wir den Einfluß des Lichtes verschiedener Wellenlänge auf die *Schnelligkeit* des Erkennens von Schrift-

zeichen untersucht. Wir hatten dabei zwei Ziele im Auge, nämlich einmal festzustellen, welche Lichtfarbe für die Lesegeschwindigkeit am zweckmäßigsten sei und zweitens, ob sich hinsichtlich des Einflusses der Lichtfarbe auf Sehschärfe und Lesegeschwindigkeit Unterschiede herausstellen würden. Bei diesen Versuchen war die Art der Beleuchtung dieselbe wie bei den bisher beschriebenen. An Stelle der Snellenschen Tafeln befand sich ein Apparat, mit dessen Hilfe wir Schriftzeichen für ganz kurze oder längere Zeit erscheinen lassen konnten und der gleichzeitig die Zeitdauer, während der die Schriftzeichen sichtbar waren, anzeigte. Dieser Apparat war folgendermaßen eingerichtet:

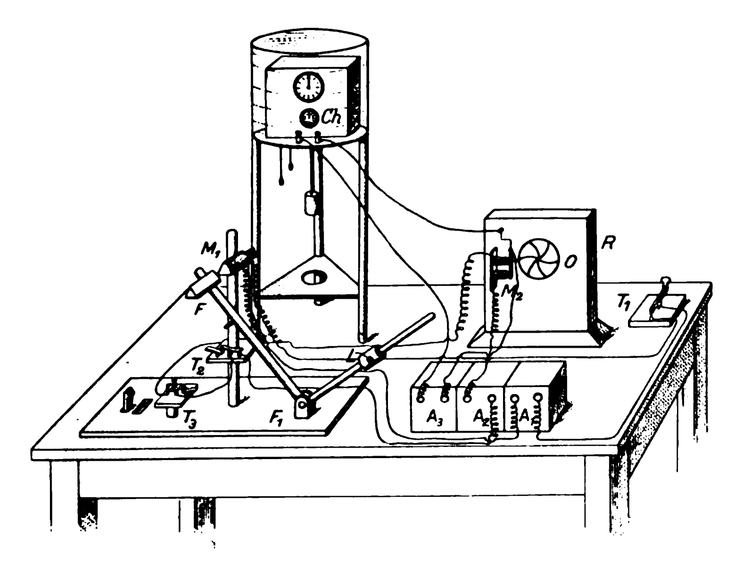


Abb. 2.

Durch Herunterdrücken des Tasters T_1 wird der Ruhestrom im Magneten M_1 unterbrochen. Dadurch wird der Fallhammer F frei und dreht sich nunmehr um seine Achse F_1. Beim Fallen drückt er zunächst den Taster T_2 herab und betätigt dadurch den Strom im Magneten M_2. Beim weiteren Fallen drückt der Fallhammer den Taster T_3 herunter, wodurch der Strom im Magneten M_2 wieder geöffnet wird. Beim Schließen des Stromes betätigt der Magnet M_2 den Momentverschluß O und läßt ihn beim Öffnen des Stromes wieder frei. Sobald sich der Momentverschluß O so weit geöffnet hat, daß die dahinter befindlichen auswechselbaren Schriftzeichen erkannt werden können, schließt er den Strom in den Magneten des Chronoskops *Ch*, so daß sich das Uhrwerk einschaltet. Hat sich der Momentverschluß wieder so weit geschlossen, daß die Buchstaben gerade anfangen zu verschwinden, so schaltet er den Magneten des Chronoskops und damit das Uhrwerk wieder aus. Am Chronometer kann man somit die Zeit, während der die Schriftzeichen sichtbar waren, in Tausendstel Sekunden ablesen. Die Dauer der Öffnung des Momentverschlusses kann in folgender Weise verändert werden: Je näher man das Lauf-

gewicht L, das dem Fallhammer F als Gegengewicht dient, an die Achse F_1 heranbringt, desto schneller durchfällt der Fallhammer die Strecke $T_2 T_3$, um so kürzer ist also die Öffnungszeit des Momentverschlusses O. Ferner kann diese Zeit noch dadurch variiert werden, daß man die Entfernung $T_2 T_3$ durch Verschieben des Tasters T_2 verändert.

Die Untersuchungen mit diesem Apparat wurden in folgender Weise angestellt: Zunächst wurde festgestellt, aus welcher Entfernung die verschiedenen Versuchspersonen die in der Öffnung O erscheinenden Schriftzeichen bei weißem Lichte von 30 Lux gerade noch ohne Anstrengung lesen konnten. In dieser Entfernung wurde der Kopf durch eine Stütze, die an einem Maßstab beweglich war, festgehalten. Dann wurde die gewünschte Beleuchtungsstärke in gleicher Weise wie bei den früheren Versuchen an der Stelle, wo die Schriftzeichen erscheinen sollten, hergestellt. Die Schriftzeichen waren 2- bzw. 3stellige schwarze Zahlen auf weißem Grunde in der Größe der Snellenschen Buchstaben Nr. 4. Eine gewisse Schwierigkeit lag in der Auswahl der Zahlen, da die Ziffern 7, 4, 2, 1 leichter erkannt wurden als 3, 5, 6, 8, 9. Die Betätigung des Tasters T_1 geschah durch die Versuchsperson selbst. Hierdurch wollten wir erreichen, daß möglichst die Beobachtung beim Maximum der Aufmerksamkeit vor sich ging. Die Versuche wurden wie die früher beschriebenen vorgenommen, nachdem sich die Versuchsperson für die betreffende Beleuchtung adaptiert hatte. Die für jede Versuchsperson ein für allemal festgestellte Lesedistanz (s. oben) blieb für die entsprechende Versuchsperson bei allen Versuchen dieselbe.

Wir haben die Versuche wiederum bei den 4 verschiedenen Lichtfarben Weiß Gelb, Rot, Blau und bei jeder Farbe in den Beleuchtungsstärken 10, 20, 30 und 40 Lux angestellt. Die Geschwindigkeit wurde dabei von etwa 220 σ ($\sigma = {}^1/_{1000}$ Sek.) bis zu Geschwindigkeiten von etwa 5 σ verändert. Diese letzte Geschwindigkeit wurde von dem Apparat nicht mehr mit Sicherheit angegeben.

Die genaue Feststellung der Grenzwerte war noch dadurch besonders schwierig, daß sie eine zu häufige Wiederholung der einzelnen Versuche bei derselben Person erfordert hätten, wodurch diese zu stark ermüdet worden wäre. Wir haben uns daher mit Intervallen von 10—30 σ begnügt. Erkannte bei einer bestimmten Geschwindigkeit die Versuchsperson die Sehzeichen nicht, so untersuchten wir nochmals bei derselben Geschwindigkeit. Dann steigerten wir die Geschwindigkeit, bis bei den zweistelligen Zahlen keine Ziffer richtig erkannt wurde. Wurde bei einer bestimmten Geschwindigkeit noch die ganze Zahl richtig erkannt, bei der nächsten aber nur eine Ziffer, so nahmen wir als Grenzwert das Mittel aus beiden Geschwindigkeiten. Wenn bei einer Geschwindigkeit die Zahl völlig erkannt wurde und bei der nächstfolgenden Geschwindigkeit keine Ziffer mehr erkannt wurde, so nahmen wir die Geschwindigkeit, bei der beide Ziffern noch erkannt wurden, als Grenzwert an.

In den meisten Fällen begannen wir mit geringer Geschwindigkeit und gingen allmählich zu den größeren Geschwindigkeiten über. Das ist notwendig, damit die Versuchspersonen sich jedesmal erst wieder an den Versuch gewöhnen.

Die Versuchspersonen waren dieselben wie bei den Untersuchungen über Sehschärfe mit Ausnahme von Frl. W. und Herrn M.

Die Wellenlängen haben wir möglichst den bei den Sehschärfenversuchen angepaßt, jedoch mußten wir, um genügend helles Licht zu bekommen, die Spektralbreite ein wenig vergrößern. Es war:

Weiß (nackte Osramlampe) . . .	400—632 μ
Gelb (Naphtholgelb)	518—650 μ
Rot (Neutralrot)	600—680 μ
Blau (Berlinerblau)	430—548 μ

In der 1. Versuchsreihe haben wir mit zweistelligen Zahlen gearbeitet. Dabei haben wir zunächst bei gleicher Helligkeit die Versuche mehrmals wiederholt, damit die Versuchsperson die notwendige Übung bekam, und zwar prüften wir alle Farben in gleicher Weise durch.

In einer 2. Versuchsreihe prüften wir in gleicher Weise mit dreistelligen Zahlen; jedoch ergab sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den nachstehenden beiden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 8. *Lesegeschwindigkeit für zweistellige Zahlen in σ.*

Name	Beleuchtungsstärke (Lux)												Lese-Entfernung cm
	Gelb			Weiß			Blau			Rot			
	20	80	40	20	30	40	20	80	40	20	80	40	
Dr. P.	48	θ	θ	54	71	65	48	29	13	119	98	102	72
N.	46	89	θ	99	112	59	159	81	89	162	183	149	81
Dr. O.	45	θ	θ	100	53	21	117	131	32	125	119	135	38
Dr. L.	28	31	θ	85	49	47	91	59	θ	198	192	192	45
Dr. H.	θ	θ	θ	60	19	θ	53	16	θ	65	55	56	29
Dr. N.	111	29	θ	16	80	θ	213	187	148	14	θ	θ	75

Anmerkung zu Tab. 8 und 9: θ bedeutet, daß die Zahlen in so kurzer Zeit gelesen werden konnten, daß das Chronoskop nicht mehr anzeigte.

Tabelle 9. *Lesegeschwindigkeit für dreistellige Zahlen in σ.*

Name	Beleuchtungsstärke (Lux)												Lese-Entfernung cm
	Gelb			Weiß			Blau			Rot			
	10	20	30	10	20	80	10	20	80	10	20	80	
Dr. P.	109	48	θ	27	10	43	40	42	θ	195	196	129	72
N.	97	71	θ	142	95	72	144	116	36	215	421	118	81
Dr. O.	111	42	θ	58	96	57	96	48	15	144	194	135	38
Dr. L.	114	60	8	91	65	40	107	38	26	217	242	99	45
Dr. H.	13	11	θ	21	21	θ	27	24	θ	87	30	55	29
Dr. N.	/	/	18	/	/	43	/	/	102	/	/	47	75

Bei den zweistelligen Zahlen erwies sich bei den Beleuchtungsstärken 20, 30 und 40 Lux bei allen Versuchspersonen gleichgültig, ob sie normale Augen oder solche mit Refraktionsanomalien oder Störungen des Farbensinnes hatten, das gelbe Licht als das günstigste. Dann folgt das weiße

Licht. Bemerkenswert ist es, daß in diesem Falle das blaue Licht bei den farbentüchtigen Versuchspersonen erheblich besser als Rot ist, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei der Sehschärfenprüfung.

Bei dem Rot-Grün-Anormalen (Dr. N.) wich das Ergebnis insofern von dem der Normal-Farbenempfindlichen ab, als bei diesem die Ergebnisse in Rot besser als in Blau ausfielen, trotzdem die Versuchsanordnung bei ihm genau dieselbe wie bei den übrigen Personen war. Das rote Licht wirkte hier ungefähr ebenso wie das weiße.

Mit dreistelligen Zahlen haben wir nur bei einer Beleuchtungsstärke von 10, 20 und 30 Lux geprüft, weil bei einzelnen Versuchspersonen bei 30 Lux die Lesegeschwindigkeit bereits so groß war, daß der Apparat auf diese hohe Geschwindigkeit nicht mehr ansprach. Auch bei diesen Untersuchungen hatten wir im allgemeinen dasselbe Ergebnis. Gelb, Weiß und blau ergaben ungefähr das gleiche Resultat hinsichtlich der Lesegeschwindigkeit, und Rot war auch hier bei weitem am schlechtesten. Eine Ausnahme bildete auch hier der Rot-Grün-Anormale.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Ein Vergleich der Beleuchtungsstärken, berechnet auf Grund des Flimmerwertes der Lichtstärke, mit den mittels des Weberschen Photometers, dessen wesentlicher Faktor K bekanntlich durch eine Sehschärfenmethode ermittelt wird, gemessenen (s. Tab. 1) ergibt für die Farben Weiß, Gelb und Blau eine recht gute Übereinstimmung. Auch *A. Kohlrausch* (Licht und Lampe 1923, H. 25) bekam bei einem Vergleich der Flimmer- bzw. Sehschärfenmethode Abweichungen von nur etwa 7—10%, die innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegen. Daß wir mit diesen Farben bei den niedrigen Beleuchtungsstärken größere Abweichungen bekamen, die sicherlich außerhalb der Fehlergrenzen liegen, ist auch erklärlich. Die auf Grund des Flimmerwertes berechneten Beleuchtungsstärken sind eben gefunden unter Zugrundelegung von Lichtstärken, bei denen das Purkinjesche Phänomen nicht in Erscheinung tritt. Dagegen sind die nach der Weberschen Methode wirklich gemessenen Werte selbstverständlich bei so niedrigen Beleuchtungsstärken gefunden, daß sich eben das Purkinjesche Phänomen bemerkbar machte. Auch die Kohlrauschschen Dämmerungswerte zeigen Abweichungen von den Flimmerwerten im selben Sinne wie die unserigen. Was die starken Abweichungen im roten Licht anlangt, so beruhen sie teilweise, wie bereits bei der Beschreibung der Versuche mitgeteilt, auf der großen Unsicherheit, die der Vergleich der voneinander so stark abweichenden Farben der beiden Gesichtsfelder im Photometer mit sich brachte. Ferner ist folgendes in Betracht zu ziehen: Die Messungen in Weiß, Gelb und Blau geschahen genau nach den Vorschriften *Webers*, d. h. es wurde zunächst mit Be-

nutzung des roten Glases, dann des grünen photometriert, darauf der Faktor k bestimmt und daraus die Gesamtbeleuchtungsstärke errechnet. Bei dem roten Lichte war diese Art nicht möglich, da es keine grünen Strahlen enthielt. In diesem Falle handelte es sich also mehr um eine Bestimmung nach der Methode der Eindruckshelligkeiten als nach der Sehschärfenmethode. Bei einem Vergleich dieser beiden Methoden hat aber auch *Kohlrausch* erheblich höhere Differenzwerte gefunden, wenn auch nicht von derselben Größenordnung wie wir.

Sehr auffällig ist nun, daß im Gegensatz zu den oben mitgeteilten Ergebnissen der Flimmer- und Sehschärfenphotometrie die mit Hilfe der Snellenschen Tafeln festgestellte Sehschärfe bei gleicher Beleuchtung in den einzelnen Farben so stark voneinander abweicht. Wenn nämlich die Bestimmung der Beleuchtungsstärke nach der Flimmermethode und nach der Sehschärfenmethode nur so geringe Unterschiede geben, wie wir sie für Weiß, Gelb und Blau fanden, so müßte man erwarten, daß auch die wirklich festgestellten Sehschärfen nur etwa um 10% in den einzelnen Farben voneinander abwichen. Nun weichen aber bei Beleuchtungsstärken von 5 Lux aufwärts die Sehschärfen bei gleicher Beleuchtungsstärke, aber verschiedener Lichtfarbe, wie bereits früher bei Besprechung der Tab. 4 erwähnt, so stark voneinander ab, daß bei ihrer Feststellung Irrtümer als ausgeschlossen gelten können. Es bleibt also nur die Annahme übrig, daß die sog. Sehschärfenmethode nach *L. Weber*, streng genommen, keine Sehschärfenmethode ist. Dies beruht vielleicht auf folgendem: Wenn man die Vorschriften, die *L. Weber* für die Bestimmung des Faktors k gibt, durchrechnet, so zeigt sich, daß die Bestimmungen bei einer Beleuchtungsstärke von etwa 2—3 Lux vorgenommen werden sollen. Nun fanden wir, daß bei 2 Lux die Unterschiede zwischen den gefundenen Sehschärfenwerten in Gelb und Blau verhältnismäßig klein wurden; bei einer Reihe von Versuchspersonen fielen sie sicherlich in die Fehlergrenzen der Methode. Bei diesen geringen Lichtstärken würde also eine Lichtbestimmung nach der Weberschen Methode in der Tat auf eine Bestimmung der Sehschärfenhelligkeit hinauslaufen; bei höheren Beleuchtungsstärken trifft das aber offenbar nicht mehr zu. Eine eingehende Nachprüfung des Faktors k für verschiedene, höhere Licht- bzw. Beleuchtungsstärken wäre also sehr wünschenswert[1]).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Sehschärfe lassen sich nur mit den *Reichenbach*schen vergleichen, da die übrigen Autoren, welche diese Frage bearbeitet haben, wie bereits erwähnt, Methoden verwandten, die vollkommen von den in der Praxis gegebenen Verhält-

[1]) *L. Weber* macht übrigens selbst darauf aufmerksam, daß die Werte von k nicht ganz unabhängig von der Stärke der Beleuchtung sind. (Elektr. Zeitschr. 5. Jg. 1884.)

nissen abweichen. Es ergibt sich aber aus den früheren Arbeiten ganz deutlich, daß eine Änderung der Methodik auch eine vollkommene Änderung der Versuchsergebnisse mit sich bringen kann. *Reichenbach* hat zwar nicht eigentlich die Sehschärfe, wenn man darunter den reziproken Wert des kleinsten Winkels versteht, unter dem ein Sehzeichen noch erkannt werden kann, bestimmt, da er nach dem Takte eines Metronoms Zahlen lesen ließ und dabei die Anzahl der Fehler zählte. In einem Briefe bezeichnet er seine Methode als ein Mittelding zwischen der Sehschärfenbestimmung und Bestimmung der Lesegeschwindigkeit. Die Methode nähert sich aber doch in der Hauptsache mehr der Sehschärfenbestimmung, da bei der Lesegeschwindigkeit außerordentlich kleine Zeitintervalle in Frage kommen, wie sie sicherlich ein Metronom nicht angibt. Seine Ergebnisse stimmen auch mit den unserigen insofern völlig überein, als er die größte Sehschärfe bei den Lampen, die ein an langwelligen Strahlen reiches Licht aussandten, fand. Zahlenmäßig waren seine Unterschiede zwar nicht ganz so groß wie die von uns gefundenen. Das ist aber leicht erklärlich, da wir mit wirklich farbigen Lichtern gearbeitet haben, während *Reichenbach* mit Lichtquellen arbeitete, die alle ein Licht aussenden, das von dem sog. weißen nicht allzu verschieden ist.

Für die Lesegeschwindigkeit ergab sich eine andere Reihenfolge als bei der Bestimmung der Sehschärfe, indem sich hier das blaue Licht günstiger als das rote erwies, und zwar ***war das rote Licht außerordentlich viel ungünstiger als alle übrigen Lichtfarben.*** Diese Ergebnisse stimmen mit denen von *Schneider* (a. a. O.) weitgehend überein. Hieraus ergibt sich, daß die physiologischen Bedingungen für die günstigste Sehschärfe und für die Möglichkeit schnellen Lesens nicht dieselben sind. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, diese Frage näher zu klären.

Wenn man aus unseren Untersuchungen Folgerungen für die Praxis ziehen wollte, so liegt es nahe, für solche Arbeiten, bei denen es auf möglichst scharfes Erkennen ankommt, ein Licht zu wählen, bei dem die blauen Strahlen möglichst gering vertreten sind, dort jedoch, wo es auf die Schnelligkeit des Lesens ankommt, Licht mit stärkerem blauen Anteil anzuwenden. Vielleicht ist dieser Schluß jedoch zu weitgehend, da unsere Lichtquellen eben wirklich farbiges Licht spendeten, und ein auf die Praxis übertragbares Ergebnis wird erst dann zu erreichen sein, wenn unser Ergebnis durch Untersuchungen mit wirklich in der Praxis verwandten Lichtquellen bestätigt sein wird.

Der Kropf und seine Bekämpfung in Württemberg.

Von
Ministerialrat Dr. **von Scheurlen.**

1. Die Vorgeschichte der heutigen Kropfprophylaxe.

Zu den nicht wenigen Errungenschaften der Kriegs- und Nachkriegszeit auf medizinischem Gebiet gehört auch ein gewisser Fortschritt in der Erkenntnis der Ursache und der Bekämpfung des Kropfes. Bei diesem Urteil ist aber Vorsicht am Platze, denn die Theorie, daß ein *Mangel an Jod* in der festen und flüssigen Nahrung die Ursache des endemischen Kropfes sei, ist eine alte, wenn auch in den letzten Jahrzehnten in den Hintergrund gedrängte; sie ist fast so alt als unsere Kenntnis des Elementes Jod, das im Jahre 1812 von dem Salpetersieder *Courtois* entdeckt, von *Gay-Lussac* 1813 rein dargestellt und von *I. F. Coindet* in Genf 1820 als wirksamstes *Heil*mittel gegen Kropf in die Therapie eingeführt wurde. Selbst die Ansicht, daß es *vorbeugend* genommen kropfverhindernd wirke, ist um die Mitte des vorigen Jahrhunderts schon ausgesprochen worden; aber die ausgedehnten Versuche, die etwa ums Jahr 1852 in den Departements Bas-Rhin, Seine-Inférieure und Haute Savoie mit 1—5 Dezigramm Jodkali im Kilo Kochsalz oder bei den Schülern mit täglich 0,01 g Jodkali in Tabletten ausgeführt wurden, und die diese Ansicht beweisen sollten, mißglückten durch das Auftreten von „Jodismus“. Jetzt mag der Krieg mit seinen weitgreifenden Erschwerungen des Verkehrs und seiner mangelnden Zufuhr an jodhaltigen Nahrungsmitteln, vielleicht auch durch die Beschränkung der Zufuhr jodhaltiger Dungmittel, wie es der Chilisalpeter ist, es bewirkt haben, daß der Kropf bei Mensch und Tier in Bezirken, die vorher schon kropfreich waren, eine weitere Zunahme erfahren hat, eine Beobachtung, die von den württembergischen Oberamtsärzten aus den Buntsandsteingebieten des Schwarzwaldes und den Keupergebieten des württ. Unterlandes ziemlich übereinstimmend berichtet wird. Die Oberamtsärzte aus dem Schwäbischen Jura und den angrenzenden tertiären und altdiluvialen Gebieten des württ. Oberlandes konnten von einer solchen Zunahme aber nichts oder kaum etwas bemerken. Die all gemeine wirtschaftliche Not, die Teuerung und der Geldmangel ließen andererseits die Ausgaben, die durch Kropf und Kretinismus öffentlichen und privaten Kassen entstanden, fühlbarer hervortreten. Diese

zwei Erfahrungen, im Zusammentreffen mit den häufig unbefriedigenden Erfolgen der Kropfoperation, sind der Grund, daß der Ruf nach Abhilfe weithin vernehmbar wurde.

Aber dieser Ruf wäre wohl auch diesmal wirkungslos verhallt, wenn nicht durch ausgedehnte Beobachtungen an Tieren und durch groß angelegte Versuche in Amerika in dem Jahrzehnt 1909—1919 hauptsächlich von dem Arzt *David Marine* der Beweis erbracht worden wäre, daß der Kropf durch Jodmangel bedingt und demgemäß durch Darreichung kleiner Jodgaben leicht zu verhüten sei. So wurde erreicht, daß in der Schweiz und in Deutschland die Geister von dem Gedankengang loskamen, daß der Kropf durch ein organisches Miasma, einen organisierten Krankheitserreger bedingt sei, wozu namentlich die mit Recht bekämpfte Behauptung von *Chagas* beigetragen hatte, daß die durch das Trypanosoma Cruzi bedingte Trypanosomiasis beim Menschen mit Kropf einhergehe, was nach den völlig negativen Tierversuchen kaum der Fall sein kann. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die brasilianische Chagas-Krankheit nichts anderes als eine menschliche Trypanosomiasis, eine Art Schlafkrankheit, im endemischen Kropfgebiet.

Der Entwicklungsgang der Kropflehre in Amerika war, soweit dies aus deutschen Referaten und den nur teilweise und schwierig zu erreichenden amerikanischen Originalveröffentlichungen zu erkennen ist, etwa folgender:

Im Jahre 1902 hatte Frl. *Plehn* in der allgemeinen Fischereizeitung in München und im Jahre 1905 *Pick* in der Berliner klinischen Wochenschrift einen carcinomatösen Kropf bei Salmoniden beschrieben. Gegen diese Auffassung des Salmonidenkropfs als Carcinom wandten sich *Marine* und *Lenhart* in Amerika, die schon im Jahre 1909[1]) die experimentelle Beobachtung mitgeteilt hatten, daß bei Hunden nach partieller Kropfexstirpation ein Rezidiv durch kleine Jodgaben zu verhindern sei, was sie auch durch histologische Untersuchungen belegten; auch hatten sie gezeigt, daß durch kleine Jodgaben an trächtige Hündinnen Kropf bei ihren Jungen vermieden werden könne. Sie hatten Gelegenheit, eine Kropfendemie in einer Salmzuchtanstalt[2]), die deren Bestand gefährdete, zu beobachten, und brachten die Seuche sowohl durch einfachen Zusatz von Jodtinktur zum Fischwasser (1910/11) als auch durch Verfüttern von Meerfischen[3]) (1914) zum Verschwinden. Nun setzten offenbar ausgedehnte Bestrebungen ein, den in Nordamerika weitverbreiteten Kropf und Kretinismus unter den Haustieren aufzuklären und zu bekämpfen.

---

[1]) *Marine* and *Lenhart*, Effects of the administration or the withholding of jodin containing compound in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. of int. med. **4**. 1909.

[2]) *Marine* and *Lenhart*, Observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of brook-trout (Salvelinus fontinalis) and its relation to ordinary goitre Harrisburg (Pensylvania) 1910. Depart. of fisheries. Bull. **7**. Die Abhandlung ist auch erschienen im Journ. of exp. med. **12**, 311. 1910.

[3]) *Marine* and *Lenhart*, Further observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of the brook-trout (Salvelinus fontinalis) and its relation to endemic goitre. Journ. of exp. med. **13**. 1911 und 3. Mitt.: Its prevention and cure. Journ. of exp. med. **19**, 70. 1914.

Forbes und *Beegle*[1]) untersuchten zahlreiche Futter- und Nahrungsmittel, sie fanden vielfach Spuren von Jod, ohne irgendeine Regelmäßigkeit zu entdecken, und kamen zu dem Schluß, daß beim Kropf es sich weniger um einen Jodmangel in Nahrung und Getränk handeln könne als um eine Störung in der Jodresorption und im Stoffwechsel (1916). Aber *Marine* hielt an seiner Auffassung fest; er berichtet (1917) im Verein mit *O. P. Kimball*[2]), daß die Schafzucht, die im Becken der großen nordamerikanischen Seen infolge Kropf und Totgeburten nicht recht gediehen sei, erst aufblühte, als den Tieren jodhaltiges Seesalz verfüttert wurde. Sie erklärten den Kropf bei Tieren als die am leichtesten zu verhütende Seuche und gingen in Akron in Ohio zur Kropfjodprophylaxe bei Schulkindern über. Auch der Arzt *G. E. Smith*[3]) beschrieb im selben Jahre eine schwere Kropfseuche bei Schweinen, die er durch Verabreichung von Jodkali zum Schwinden brachte, und von dem Tierarzt *H. Welch*[4]) erschien eine eingehende Veröffentlichung, die mir im Original vorliegt, über die Haarlosigkeit (Myxödem) und den Kropf bei neugeborenen Haustieren. Aus dieser Arbeit erhält der Leser erst einen Begriff von der außerordentlichen Bedeutung der Kropfseuche, wenn er z. B. erfährt, daß allein in dem Bundesstaat Montana, und zwar vornehmlich in den alluvialen Gebieten der großen Flüsse und ihrer Nebenflüsse jährlich über 100 000 Ferkel an Kropf und „Haarlosigkeit" zugrunde gehen, und daß auch der Verlust an Kälbern, Lämmern und Fohlen an dieser Krankheit ein bedeutender ist. *Durch groß angelegte Versuche an trächtigen Schweinen mit und ohne Jodfütterung wurde die Bedeutung des Jods für die Verhütung von Kropf und Haarlosigkeit einwandsfrei erwiesen* und durch echt amerikanische reklamehafte Anpreisung der Jodprophylaxe die Seuche mittelbar nahezu zum Verschwinden gebracht. Derartige Erfolge mußten auf die menschliche Medizin zurückwirken.

In den Jahren 1918/1920 teilten sodann *Marine* und *Kimball*[5]) erstmals ihre Versuche an Schulkindern in Akron mit, denen sie 0,02 g Jodnatrium täglich 10 Tage lang 2 mal im Frühjahr und Herbst gaben. Von 2190 derart prophylaktisch Behandelten hatten nach 2 Jahren 5 einen Kropf, von 2305 Kontrollkindern dagegen 495.

Diese amerikanischen Ergebnisse sind, soweit sie nicht in die Zeit vor dem Weltkrieg fallen, in Europa nicht vor 1919, in Deutschland noch später und nur stückweise bekannt geworden.

In der Schweiz, die am meisten in Europa unter Kropf und Kretinismus leidet, hatte eine im Jahre 1907 gebildete Kropfkommission wohl interessante

---

[1]) *Forbes* and *Beegle*, The jodine content of Foods. Bulletin of the Ohio Agricultural experiment station Nr. 299, Juni 1916 und *Forbes*, Studies on the mineral elements in animal nutrition. Journ. of the Washington acad. of sciences **6**, Nr. 13, Juli 1916.

[2]) *D. Marine* and *O. P. Kimball*, The prevention of simple goiter in man. Journ. of laborat. a. clin. med. **3**, 40. 1917.

[3]) *G. E. Smith*, Fetal athyreosis. A study of the jodin requirements of the pregnant sow. Journ. of biol. chem. **29**, 215. 1917.

[4]) *Howard Welch*, Hairlessness and goiter in new-born domestic animals. Agricultural experiment station Bozemann montana Bulletin Nr. 119, Sept. 1917 und *H. Welch*, The cause and prevention of hairless pigs. Montana agricultural college; experiment station Bozeman montana circular **71**. Sept. 1917.

[5]) *Kimball* and *Marine*, The prevention of simple goiter in man. Second Paper. Arch. of int. med. 1918, S. 41. Third Paper. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, S. 1873. Fourth Paper. Arch of int. med. 1920, S. 661. Ferner *P. O. Kimball*, Public health reports **38**, Nr. 17.

Versuche über die Bedeutung des Wassers für die Kropfverbreitung u. a., aber keinen besonderen Fortschritt gebracht. Dasselbe war der Fall, als im Jahre 1915 *Hunziker*[1]) aufs neue auf die Jodmangeltheorie aufmerksam machte, ohne neues experimentelles Beweismaterial beizubringen. Erst als im Jahre 1919 die amerikanischen Versuche und Erfahrungen durch Veröffentlichung aus dem Hygienischen Institut in Zürich[2]) bekannt wurden, begannen auch Versuche an Kindern[3]). Sie waren auch deshalb besonders angezeigt, da der Kropf in verschiedenen Gegenden in Zunahme begriffen war und z. B. für den Kanton Bern eine jährliche Ausgabe für seine Kretinen von über 200 000 Francs berechnet werden konnte. Wieder trat eine schweizerische Kropfkommission in Tätigkeit, die die ganze Frage auf das eingehendste behandelte[4]). Auch bestätigte, wie in Amerika, eine Kropfseuche unter Tieren und deren Beseitigung mittels Jod die Richtigkeit der Jodmangeltheorie: Von den 10 Zuchtgeißen der Steinbockkolonie im Kanton St. Gallen[5]), von denen 2 mit Kropf behaftet waren, brachte seit Jahren die Hälfte kropfige Junge zur Welt, die meist in den ersten Tagen starben. Nach Fütterung von jodiertem Kochsalz an die trächtigen Mütter hörte die Seuche auf, und die Kolonie gedieh.

In Württemberg ging der Anstoß zur Kropfprophylaxe von Schwenningen aus. Dort war im Jahre 1897 eine neue zentrale Wasserleitung erbaut worden, mit Wasser, das beim Neckarursprung im obersten Muschelkalk gefaßt wurde. Bis zum Jahre 1918 rang sich allmählich die allgemeine Auffassung dahin durch, daß der seither und namentlich während des Krieges stark zunehmende Kropf im wesentlichen durch dieses oberflächlich gefaßte Wasser bedingt sei. Man schritt deshalb zu den Vorarbeiten für Beschaffung eines anderen Wassers. Aber das Stadtschultheißenamt wandte sich außerdem im Frühjahr 1920 an den Oberamtsarzt, der mit Zustimmung und Förderung des Ministeriums des Innern die Jodprophylaxe empfahl, die dann nach langen Erörterungen vom Juni 1921 ab mit wöchentlichen Gaben von 3 mg Jodkali — Jodostarin wurde auf meinen Rat vermieden — in Gestalt von Tabletten für das Schulkind durchgeführt wurde. Der Erfolg war insofern ein günstiger, als rund 50% der Kröpfe schon nach einem Jahre verschwunden waren und neue nicht auftraten. Den Bericht des Oberamtsarztes[6]) teilte das Ministerium des Innern am 20. II. 1922 sämtlichen Oberamtsärzten mit, mit dem Auftrag, in den von Kropf befallenen Gemeinden darauf hinzuwirken, daß die Kropfbekämpfung in ähnlicher Weise durchgeführt wird. Unter Benützung der eingekommenen oberamtsärztlichen Berichte mit ihren durchweg günstigen Ergebnissen und der im Medizinischen und Chemischen Landesuntersuchungsamt[7]) ausgeführten Untersuchungen habe ich sodann im württembergischen Landesgesundheitsrat am 11. X. 1923 über die Kropfbekämpfung Bericht

---

[1]) *Hunziker*, Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern 1915.

[2]) *Klinger*, Neue Vorschläge zur Prophylaxe des endemischen Kropfes. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 17, S. 575.

[3]) *Klinger*, Die Prophylaxe des endemischen Kropfes. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. S. 12.

[4]) Beilage zum Bulletin des Eidgenössischen Gesundheitsamtes 1923, Nr. 5 und 1924, Nr. 6.

[5]) *Seeberger*, Struma diffusa bei Steinböcken. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. **65**, H. 11, S. 564. 1923.

[6]) *Maas*, Zur Verhütung der Kropfkrankheit. Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege 1922, S. 157.

[7]) *Krafft*, Untersuchungen von württembergischen Steinsalz- und Gesteinsformationen auf ihren Jodgehalt. Chemiker-Zeit. 1924, S. 49 u. 62.

erstattet, der den von mir aufgestellten Leitsätzen, die im württembergischen Staatsanzeiger vom 22. X. 1923[1]) veröffentlicht sind, zustimmte. Auch in einem

[1]) Die Leitsätze lauten: 1. Nach ärztlicher Beobachtung hat der Kropf in der Kriegs- und Nachkriegszeit erheblich *zugenommen*, so daß es auch aus diesem Grunde geboten ist, Maßnahmen gegen das Übel zu ergreifen. 2. Von den Theorien über die Ursache des Kropfes hat die schon im Jahre 1844 von dem Italiener *Maffoni* ausgesprochene und 1850 und 1852 hauptsächlich von dem Franzosen *Chatin* vertretene Ansicht, daß der Kropf durch einen Mangel an Jod in der Nahrung bedingt sei, neuerdings durch amerikanische, schweizerische und württembergische Versuche erheblich an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Sie ist diejenige, die die meisten Beobachtungen über Kropf und Kretinismus am besten zu erklären vermag. 3. Das Jod kommt ziemlich verbreitet in der Natur, jedoch stets nur in geringen Mengen, vor. Es scheint, wie das Chlor, mit dem Wasser vom Fels zum Meer zu wandern. Im Meere wird es von den Meerespflanzen, und zwar den makroskopischen wie den mikroskopischen aufgenommen und aufgespeichert, was zu allen geologischen Zeitaltern der Fall gewesen sein dürfte. Daher ist anzunehmen, daß es vornehmlich in den marinen Formationen der Erdrinde zu finden ist, und zwar sowohl in anorganischer als auch in organischer Bindung. Demgemäß wurde, um die Richtigkeit dieser Theorie zu prüfen und zunächst einen Überblick zu gewinnen, der *schwäbische Jura-* und *Muschelkalk* auf Jod untersucht und festgestellt, daß in Proben aus Weißjura γ Jod bis zu etwa 1 mg im Kilo teils wasserlöslich, sonach wahrscheinlich anorganisch, teils nur in Alkali löslich, sonach wahrscheinlich organisch, gebunden enthalten ist. Das gleiche Verhalten konnte bei Proben aus Weißjura, Braunjura und schwarzem Jura festgestellt werden. Die Untersuchung der übrigen geologischen Schichten ist im Gange. Aus diesen Ergebnissen war der Schluß zu ziehen, daß die württembergischen *Zement-*, *Kalk-* und *Ölschieferwerke*, die nach Mitteilung des Landesgewerbeamtes jährlich mehr als 600 000 Tonnen Jurakalk verarbeiten, insgesamt mehr als 600 kg Jod jährlich durch Brennen des Kalkes vergasen; das Jod muß sich beim Erkalten niederschlagen. Dieser Schluß hat sich insofern bestätigt, als in der sog. „Flugasche" zweier Zementwerke und im Ruß eines Schieferwerks etwa rund 0,02—0,1 g Jod im Kilo — berechnet als Jodkali — gefunden wurde, eine Menge, die den Gedanken an eine technische Ausbeutung rechtfertigt. Weitere Untersuchungen sind notwendig. 4. Auch im *Muschelkalk*, der ebenfalls eine Meeresbildung ist, ist in der Terrebratelschicht Jod nachgewiesen worden sowie in den Verunreinigungen des unteren Steinsalzes und im Stinkkalk, dem Liegenden des Steinsalzes. Daß in den Muschelkalk-Mineralwässern, wie z. B. den von Mergentheim und Ludwigsburg sich Jod findet, ist bekannt. Bei der kompakten Beschaffenheit des Muschelkalks ist jedoch die Möglichkeit der Aufnahme von Jod durch das Wasser relativ gering, wodurch die mittlere Stellung der Muschelkalkgemeinden in der Kropfhäufigkeit sich erklären läßt. 5. Am häufigsten findet sich der Kropf in Württemberg in den terrestrischen Formationen, d. h. im *Keuper* und im *Buntsandstein* sowie im *Alluvium*. Im *Diluvium*, dessen Aufschüttungen teils aus Urgestein, teils aus äolischem oder terrestrischem, teils aus marinem Material bestehen, ist die Kropfhäufigkeit in Württemberg verschieden. 6. Aber nicht nur in Meerespflanzen, sondern auch in *Landpflanzen* ist Jod vorhanden und gefunden worden, wenn auch im wesentlichen in geringen Mengen, so in der Runkelrübe, der Kartoffel, der Sellerie, im Kopfsalat, der Wasserlinse, der Brunnenkresse, in Fieberklee und in verschiedenen Wiesenpflanzen. Jedoch sind die Befunde nicht regelmäßig, und es ist dringend notwendig, daß in dieser Richtung weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Auch ist festzustellen, ob nicht jodspeichernde Gemüsepflanzen vorkommen, die das Jod aus dem mit jodhaltigen Dünger versetzten Boden reich-

Vortrag vor Industriellen am 19. XII. 1923[1]) machte ich diese auf das relativ reichliche Vorkommen von Jod im Flugstaub der Zementfabriken, Kalk- und Ölschieferwerke aufmerksam.

2. *Kurze Literaturübersicht.*

Über die Epidemiologie des Kropfes findet sich in den hygienischen Lehrbüchern wenig, trotzdem es sich doch um eine ausgesprochene

licher aufzunehmen vermögen. Das Fehlen von Kropf bei den Pflanzenfressern spricht weiterhin für ein ziemlich verbreitetes Vorkommen von Jod in unseren Futterpflanzen und läßt auch auf einen gewissen Jodgehalt der Milch schließen, wie denn wahrscheinlich auch die Milchnot während des Krieges zur Verbreitung des Kropfes beigetragen hat. 7. Die Getreidearten und Hülsenfrüchte sollen nach den bisherigenUntersuchungen kein Jod enthalten, ebensowenig das Obst. Hierdurch könnte man sich das Zustandekommen von Kretinismus bei der württembergischen, vorwiegend aus Mehlspeisen bestehenden Ernährungsweise, die eine gänzlich *jodfreie* Ernährung der Mutter und des Säuglings bedingen kann, erklären; denn früher war die ausschließliche Mehlnahrung bei den Erwachsenen und bei den Säuglingen in Württemberg viel verbreiteter als heute. Der Kropf würde die Folge nicht jodfreier, sondern *jodarmer* Nahrung sein. 8. Als allgemeine Bekämpfungsmaßnahme neben der Schulprophylaxe durch Jodtabletten hat die schweizerische Kropfkommission den Gebrauch von Kochsalz empfohlen, dem 0,25—0,50 g Jodkali auf 100 kg Kochsalz zugesetzt sind. Ein solches allgemeines Vorgehen erscheint in Württemberg, wo heutzutage der Kretinismus fast gänzlich verschwunden ist und es sich nur um ein vorbeugendes Vorgehen gegen den Kropf handelt, nicht notwendig. Für Württemberg ist der zweckmäßigste Weg der Kropfbekämpfung die Fortsetzung der *wöchentlichen regelmäßigen* Gabe von einer *Jodpastille* zu 0,001 bis 0,003 g Jodkalium an jedes Schulkind vom 6. bis 14. Lebensjahr alljährlich mindestens 6 Monate lang. Die Methode hat sich in Wärttemberg gut eingeführt; von verschiedenen Schulärzten liegen günstige Berichte vor, die freilich, da die Zeit der Versuche zu kurz ist, zunächst mehr den Behandlungserfolg als den Vorbeugungserfolg hervorheben. 9. Die Darreichung eines organischen Jodsalzes oder von Jodnatrium erscheint nicht rätlich. Es kann im weiteren Verlauf dieser Vorbeugungsmaßregel versucht werden, ob im Diluvium und im Jura nicht mit Pastillen von 0,001 g Jodkalium auszukommen ist, und ob im Muschelkalk nicht 0,002 g hinreichen. Es könnte den örtlichen Bedürfnissen entsprechend auch in Betracht kommen, die 6 monatliche Kur in 2 Hälften zu teilen, was deshalb unbedenklich ist, da derartige kleine Gaben von Jod im menschlichen Körper lange zurückgehalten werden. 10. Die Kropfprophylaxe ist unter der Aufsicht des Schularztes durchzuführen. Die Schüler sind alljährlich zu untersuchen. Die Abgabe der Pastillen in den Schulen kann unter Aufsicht der Lehrer erfolgen. Das Ministerium des Kirchen- und Schulwesens ist deshalb um Unterstützung dieser Vorbeugungsmaßnahme zu ersuchen. 11. Anzustreben ist eine natürliche jodhaltige Ernährung durch gemischte Kost, doch müssen, wie erwähnt, die jodführenden Pflanzennahrungsmittel erst genauer festgestellt und vielleicht auch erst gezüchtet werden. 12. Nach den Beobachtungen in der Schweiz entsteht unter der Bevölkerung mit Beihilfe von Apothekern und Drogisten ein „Jodunfug", d. h. ein wilder Handel mit Jodpräparaten aller Art, der auch Erwachsene mit Kröpfen zum Einnehmen von Jod ohne ärztliche Aufsicht veranlaßt. Hierdurch entsteht die Gefahr des Auftretens des Jod-Basedow, weshalb vor einem solchen Unfug zu warnen ist.

[1]) Süddtsch. Apotheker-Zeit. v. 2. II. 1924, Nr. 1, S. 2, und Württemberg. Industrie Jg. **15**, Nr. 9, S. 133, v. 1. III. 1924.

Seuche handelt. Wer sich hierüber unterrichten will, der muß in dem Handbuch der historisch-geographischen Pathologie von *Hirsch* 1883 2. Bd. S. 83 nachsuchen, in dem sich eine ausgezeichnete Abhandlung mit voller Literaturangabe befindet. *Hirsch* sagt, daß keine der zahlreichen Theorien über das Zustandekommen des endemischen Kropfes sich bisher allgemeine Anerkennung zu verschaffen vermocht habe. Immerhin äußert er sich bestimmt dahin, daß unter allen Krankheiten „keine in ihrem endemischen Vorherrschen so unabhängig von der geographischen Lage der Örtlichkeit oder von klimatischen Einflüssen ist als der Kropf“, dagegen „um so ausgesprochenere und unzweideutige Beziehungen zu dem Boden hat, bzw. zu dem, was der Boden trägt oder birgt“. Über die Theorie, nach der ein Mangel an Jod im Trinkwasser, in der Nahrung und in der Luft die Ursache des Kropfes sei, meint er, daß sie eine kurze Lebensdauer gehabt habe. Sie ist nach seiner Angabe im Jahr 1846 von dem Italiener *Maffoni* und dem Franzosen *Prevost* aufgestellt worden und wurde hauptsächlich in den Jahren 1850—1852 von dem Franzosen *Chatin* vertreten. Wenn diese richtige Theorie damals sich nicht durchringen konnte, so dürfte das auf zwei Gründen beruhen. Einmal ist die Methode des Jodnachweises keineswegs einfach und damals sicherlich noch zahlreichen Versuchsfehlern unterworfen gewesen, wie auch heute noch der chemische Nachweis von den kleinen in Betracht kommenden Jodmengen, insbesondere in organischer Verbindung, auf große Schwierigkeiten stößt, die nicht unterschätzt werden dürfen. Andererseits war schon vor Aufstellung dieser Theorie die Behandlung des Kropfes mit starken Jodgaben weitverbreitet, so daß vielfach bedenkliche Krankheitserscheinungen, die auf Jodvergiftung zurückgeführt wurden, in Wirklichkeit aber als Vergiftungserscheinung durch den zurückgehenden Kropf zu bewerten sind, vorkamen, so daß die von *Chatin* empfohlene Kropfvorbeugung mit Jodgaben in Mißkredit geriet.

Aus demselben Jahr, 1883, stammt eine Broschüre von *Bircher*[1]) über den endemischen Kropf, in der er die alte Ansicht verteidigt, die auch *Hirsch* für die wahrscheinliche hält, daß der Kropf und Kretinismus eine chronische Infektionskrankheit sei, deren organisches Miasma an gewissen marinen, geologischen Ablagerungen hafte und durch das Trinkwasser in den Körper gelange. Hier unterliegt *Bircher* dem Irrtum, daß er die geologische Trias: Buntsandstein, Muschelkalk und Keuper zu den marinen Formationen rechnet, während gerade Buntsandstein und Keuper zu den terrestrischen Formationen gehören, deren Wasser nur sehr wenig Jod führen kann, und die besonders kropfdurchseucht sind, während nur der Muschelkalk eine marine Formation darstellt, der aber infolge der Kompaktheit seines Gesteins kaum Jod an das vadose Wasser und nur wenig an das juvenile abgeben dürfte. Dieser

[1]) *Bircher*, Der endemische Kropf. Basel 1883.

fundamentale Irrtum *Birchers* spukt noch in den neuesten Veröffentlichungen und schafft Verwirrung (zu vergl. *Hildebrand*, Deutsche medizinische Wochenschrift v. 19. XI. S. 1285.) Immerhin haben sich der Infektionstheorie zahlreiche Autoren so z. B. *Schittenhelm* und *Weichardt*[1]), die den Kropf in Bayern bearbeiteten, angeschlossen, ohne daß neue Beweise als höchstens der Hinweis auf die Chagas-Krankheit beigebracht wurden.

Zu den wertvollsten Veröffentlichungen über den Kropf gehört die von *Th. Kocher*[2]), aus der zu erkennen ist, welche Bedeutung ein Chirurg, der über tausende von Kropfoperationen verfügt, dem Jod sowohl als inneres Heilmittel wie als Prophylakticum zuerkennt.

Aus neuerer Zeit erwähne ich noch eine kurze, zusammenfassende Übersicht, die *Enderlen* in der Klin. Wochenschr. für 1920 Nr. 10 gibt, worin er zu dem Schluß kommt: „Unsere Kenntnisse über die Ätiologie des Kropfes liegen noch sehr im argen, die Kropffrage ist noch nicht gelöst.“

Diesem absprechenden Urteil kann nicht ohne weiteres zugestimmt werden. In den vergangenen 25—30 Jahren, man kann sagen, seit *Baumann*, dem Entdecker des Jodgehaltes der Schilddrüse, ist die Kropffrage sowohl in Amerika als in der Schweiz, Österreich und Deutschland energisch aufgenommen und in die richtigen Bahnen gelenkt worden. Als Grundlage für die neuen Forschungen dürfen unsere Fortschritte in der Erkenntnis der inneren Sekretion angesehen werden. Die Untersuchungsergebnisse haben hier zu der Auffassung geführt, daß die Schilddrüse eine sezernierende Drüse ist, die ein spezifisches Sekret in Gestalt des Kolloids mit seinem wirksamen Bestandteil, dem *Baumann*schen Thyrojodin absondert, das durch die Lymphbahnen in das Blut aufgenommen wird und die Tätigkeit verschiedener innerer Sekretionsorgane, der Hypophyse, der Nebennieren und der Keimdrüsen, ferner auch die Tätigkeit des Herzens und insbesondere das Knochenwachstum, überhaupt den ganzen Stoffwechsel, sehr wesentlich beeinflußt. Ob bewußt oder unbewußt gingen von diesen Vorstellungen die neuen Vorschläge über Kropfprophylaxe aus, die die Ansicht beweisen sollten, daß das Jod ein notwendiger Nahrungsstoff sei und der Kropf auf einem Mangel an Jod in der Nahrung beruhe.

Aus der neuesten Zeit sind von Wichtigkeit die Veröffentlichungen der Schweizer Kropfkommission, die in der Beilage zum Bulletin des eidgenössischen Gesundheitsamts Nr. 5 vom Jahr 1923 und Nr. 6 vom Jahr 1924 erschienen sind. Sie beschäftigen sich hauptsächlich mit der Kropfprophylaxe durch künstliche Jodzufuhr, geben unter anderem

[1]) *Schittenhelm* und *Weichardt*, Der endemische Kropf. Berlin: J. Springer 1912.
[2]) Die deutsche Klinik. Hrsg. v. *Leyden* und *Klemperer*. 8. Bd. *Th. Kocher*, Die Therapie des Kropfes. 1905, S. 1115.

einen geschichtlichen Überblick über den Verlauf dieser nahezu ein Jahrhundert alten Frage aus der Feder von Prof. *de Quervin* und liefern auch einen Versuch zur Feststellung der Größe des Kropfes am Lebenden, bieten überhaupt einen vollständigen Überblick über alle Punkte dieser schwierigen Frage. Als jüngste Veröffentlichung ist das Buch von *Hunziker*[1]) zu erwähnen „Die Prophylaxe der großen Schilddrüse" mit einem Beitrag von *Eggenberger*, ein Buch, das aber durch allzu viele Spekulationen, auch übermäßige Hereinziehung klimatischer Erörterungen an seinem Wert verliert.

3. *Die Entwicklung der Kropffrage in Württemberg.*

Neben der Schweiz hat unter dem Kropf Württemberg wohl am meisten gelitten, weshalb nicht wenige Veröffentlichungen auf diesem Gebiet von Württembergern erschienen sind. Schon im Jahre 1844 hat der württembergische Oberamtsarzt von Urach, Dr. *Rösch*[2]), nach einer im Auftrag der württembergischen Regierung unternommenen Besichtigungsreise in die verschiedenen Kropfbezirke Württembergs eine eingehende Veröffentlichung über Kretinismus und Kropf herausgegeben. Er war dann derjenige, auf dessen Anregung die Heilanstalt Mariaberg im Oberamt Reutlingen, die heute noch blüht, für Kretinen gegründet wurde, und hat eine Zeitschrift von Mariaberg[3]) herausgegeben, in der er weitere diesbezügliche Beobachtungen veröffentlichte. Ich erwähne aus dem 3. Heft dieser Zeitschrift ein Referat über eine Arbeit des Dr. *Grauche*, die im Jahre 1832 erschienen war, folgenden Wortlauts: „Als Heilmittel empfiehlt Dr. *Grauche* Seesalz oder Zumischung von Jodkalium zu dem gemeinen Kochsalz. Das wäre ein einfaches, und da man wenig braucht, wohlfeiles Mittel, ein so großes Übel wie den Kropf und Kretinismus los zu werden. Frankreich mag den Versuch im großen machen." Dieser Versuch war bereits im Gang. Allein die hundert- und tausendfache Menge der heute üblichen prophylaktischen Dosis wurde gegeben und vor allen Dingen zur Jodbehandlung des Kropfes mit großen Jodmengen übergegangen. Die Folge davon war, daß der Jod-Basedow fast an der Tagesordnung war und Prophylaxe und Behandlung bald in Verruf kamen. Denn verordnet und unverordnet wurde Jod genommen, nicht nur von Schulkindern, sondern auch von Erwachsenen, täglich etwa 10 mg Jodkalium in Tabletten als Prophylaxe bei Schwangeren und Jungverheirateten gegen Kretinismus der Nachkommenschaft. So gab es reichlich Gelegenheit, den Jod-Basedow zu beobachten, der damals als Jodvergiftung oder Jodismus bezeichnet wurde.

Diesen Jodismus als erster richtig erkannt zu haben, ist das Verdienst des praktischen Arztes Hofrats Dr. *Röser* in Bartenstein, im württembergischen Oberamt Gerabronn. In einer Veröffentlichung über die sog. Jodkrankheit[4]) sprach er klar aus, daß diese mit plötzlicher Abmagerung, schnellem Puls, allgemeinem

[1]) *Hunziker*, Die Prophylaxe der großen Schilddrüse mit einem Beitrag von *H. Eggenberger*. Bern u. Leipzig: E. Bircher 1924.

[2]) *Maffei* und *Rösch*, Neue Untersuchungen über den Kretinismus in seinen verschiedenen Graden und Formen. Erlangen: F. Enke 1844.

[3]) Beobachtungen über den Kretinismus. Hrsg. v. Ärzten d. Heilanstalt Mariaberg. Tübingen 1850—1852, Lauppsche Buchhandlung. Die Zeitschrift ging nach 3jährigem Bestehen ein, da *Rösch* nach Amerika auswanderte.

[4]) *Röser*, Über die sogenannte Jodkrankheit. Württ. Med. Korresp.-Blatt 1844, Nr. 31, S. 241.

Verfall und einem Heer der verschiedensten nervösen Erscheinungen einhergehende Krankheit nur bei Kropfkranken vorkomme, bei denen der Kropf zurückgehe, und daß es sich um keine Jodvergiftung handle, sondern die Krankheitserscheinungen so zu erklären seien, daß „vorher aus dem Ansehen des Kropfes nicht zu bestimmende Stoffe aus diesem in das Blut übergetrieben werden", die die Krankheit erzeugen. Es sind also moderne Gedanken, die *Röser* außerdem durch eine Reihe von eigenen Erfahrungen begründete.

Auch das württembergische Medizinalkollegium hatte sich mit der Kropffrage zu beschäftigen. Auf eine Anfrage der ungarischen Regierung über die Verbreitung und die Bekämpfung des Kretinismus in Württemberg antwortete es im Jahre 1884 unter anderem folgendes[1]: „Die Erfahrungen haben einen Zusammenhang des Vorkommens von Kretinismus mit der geologischen Formation außer Frage gestellt. Auch der endemische Kropf, dessen Zusammenhang mit dem endemisch angeborenen Blödsinn von Anfang an dem Beobachter sich aufgedrängt hat, sucht in gleicher Weise wie der Kretinismus die älteren Gebirgsformationen Keuper, Muschelkalk und Buntsandstein fast ausschließlich auf, während die jurassischen Bildungen fast ganz frei von diesem Übel sind. Darüber, welches schädliche Agens durch die älteren Gebirgsformationen bedingt ist, sind bekanntlich die Ansichten noch weit auseinandergehend und treten nacheinander die verschiedensten Vermutungen auf (Gips, Dolomitengehalt des Trinkwassers, Mangel an Jod, Miasmen, Bakterien usw.)."

In der Beschreibung des Königreichs Württemberg[2]) vom Jahre 1884, findet sich eine eingehende Abhandlung über Kropf von Professor Dr. *O. Köstlin.* Auf Seite 76 ist die Verbreitung des Kropfes und auf Seite 77 die des Kretinismus auf Karten eingetragen, aus denen hervorgeht, daß der Kropf in Württemberg endemisch in der Keupergegend des Unterlandes und im Buntsandstein des Schwarzwaldes verbreitet ist, während er auf der Alb und in den tertiären Gebieten des anschließenden Oberlandes selten zu finden ist, mit Ausnahme der in der Jungmoräne liegenden Oberämter Ravensburg, Tettnang, Wangen und Leutkirch. Die Darstellung gründet sich auf die Feststellung der Musterung, die in einem die 12 Jahre 1853—1865 umfassenden Bericht von Generalstabsarzt Dr. *Klein* zusammengestellt worden ist. Die Grundlage dieser Zusammenstellung gibt sonach männliches Material in militärpflichtigem Alter ab; sie ist absolut zuverlässig. Es stimmen aber die Berichte unserer Schulärzte, die Schüler beiderlei Geschlechts im Alter von 6—14 Jahren untersuchen, mit diesen Ergebnissen auch heute noch fast völlig überein, nur melden sie durchgängig etwa 5—10 mal mehr Kropfträger.

Den wichtigsten Fortschritt in der ganzen Kropffrage hat der im Jahre 1895 durch den Württemberger Professor *Baumann*[3]) — damals in Freiburg — geführte Nachweis des Gehalts der Schilddrüse an einer organischen Jodverbindung des Thyrojodins gebracht, womit die eigentliche Grundlage für die Jodmangeltheorie erst geschaffen wurde. An diese Arbeit knüpften sich auch genaue Untersuchungen über den Nachweis kleinster Jodmengen durch *Blum* und *Grützner.*

---

[1]) *Pfeilsticker,* Bericht des Kgl. Medizinalkollegiums an das Kgl. Ministerium des Innern betr. die Anfrage der Kgl. ungarischen Regierung über die Verbreitung, Entstehungsursachen und Bekämpfung des Kretinismus. Med. Korresp.-Blatt f. Württ. 1884, Nr. 23, S. 177.

[2]) Das Königreich Württemberg. Hrsg. v. statist. Bureau. 2. Bd., 1. Abt., S. 76 u. 77. 1884.

[3]) *Baumann,* Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 319 u. 481. 1895; **22**, 1. 1896; Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 309, 398, 476, 1153. Ferner: *Blum* und *Grützner,* Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**, **91** u. **92**. 1913 u. 1914.

Von neuesten Arbeiten aus Württemberg habe ich noch diejenigen von *Blauel* und *Reich* (Beitr. z. klin. Chir. 83, H. 2. 1913 aus der Chirurgischen Klinik in Tübingen) zu erwähnen, die Versuche über künstliche Kropferzeugung machten und nachwiesen, daß das aus dem Keuper stammende Trinkwasser von Wurmlingen und Hirschau, Oberamts Tübingen, bei Ratten kropferzeugend wirkt, und daß gegen diese kropferzeugende Wirkung weder Kochen noch Filtration schützen kann. Aus dem Jahre 1919 stammen 2 Arbeiten, die von dem damaligen Oberamtswundarzt Dr. *Schmidt*[1]), der über seine Schularzttätigkeit im Jahre 1917 berichtet und darauf hinweist, daß im Oberamt Rottenburg der Kropf im weißen, braunen und schwarzen Jura selten ist, dagegen scharf abschneidend häufig im Keuper und Muschelkalk vorkommt. Noch eingehender beschäftigt sich mit der Kropfursache Medizinalrat Dr. *Schmid*[2]), ehemals Oberamtsarzt in Brackenheim und Besigheim, also in einer ausgesprochenen Keuper- und Kropfgegend, der einige überzeugende Beispiele über die Abhängigkeit der Kropfendemien von der Wasserversorgung und über deren Unabhängigkeit von den Wohnungsverhältnissen mitteilt, auch eigene Beobachtungen über die Bekämpfung des angeborenen Kropfes durch kleine Jodgaben an die Schwangeren, sowie durch kleine Jodgaben an kropfige Neugeborene beschreibt, schließlich aber doch im Glauben an eine spezifische Kropfnoxe auf die Unklarheiten der ganzen Frage hinweist, und der auch die Eindeutigkeit der Rattenversuche mit Recht in Zweifel zieht.

4. Die Kropftheorien.

Sehe ich von den Theorien ab, die das Entstehen des Kropfes auf äußerliche Einflüsse, wie Lastentragen, Luftfeuchtigkeit usw. zurückführen wollen, so lassen sie sich ohne Zwang in 2 Gruppen zusammenfassen: die eine Gruppe nimmt an, daß zum Zustandekommen des Kropfes das Eindringen eines schädlichen Stoffes in den Menschen gehöre, eines Krankheitserregers, eines Toxins, eines Überschusses von Kalk- oder Magnesiumsalzen u. a., die andere Gruppe sucht die Ursache des Kropfes in dem Fehlen eines wichtigen Nahrungsstoffes, etwa eines Vitamins oder wichtiger Salze oder in dem Fehlen des Jods. Vornehmlich durch den Erfolg ex juvantibus et nocentibus hat die letztere Theorie den Sieg davongetragen. Sie ist aber auch durch einwandfreie Tierexperimente in Amerika, durch die Erfahrungen in der Steinbockkolonie in St. Gallen und jetzt durch eine mehrjährige Erfahrung an Schulkindern und insbesondere an schwangeren Müttern als zutreffend erwiesen. Der endemische Kropf entsteht demnach durch einen Mangel an Jod im menschlichen Körper, man kann auch sagen im menschlichen Blutkreislauf, der in der Hauptsache bedingt ist durch einen Mangel an Jod in der festen oder flüssigen Nahrung oder in beiden. Dabei besteht noch außerdem die Möglichkeit des Fehlens von Jod im Blutkreislauf, wenn unresorbierbare Jodverbindungen gegessen werden. Daß

[1]) *Schmidt*, Aus dem Bericht über die Schularzttätigkeit im Oberamt Rottenburg a. N. im Jahre 1917. Med. Korresp.-Blatt f. Württ. 1919, Nr. 3, S. 17.

[2]) *Schmid*, Über Kropfursache mit Berücksichtigung der Verhältnisse in Württemberg. Med. Korresp.-Blatt f. Württ. 1919, Nr. 26, S. 235.

solche bestehen, ist experimentell noch nicht erwiesen, kann aber vermutet werden. Es kann zweitens die Möglichkeit bestehen, daß bestimmte Wässer, vielleicht mit besonderen Salzen oder Mangel an solchen oder Regenwasser oder Wasser, das bestimmte Stoffe enthält, wie z. B. das saure Moorwasser, geeignet sind, beim Genuß das im Körper vorhandene Jod auszulaugen, denn es gibt Kropfbrunnen, deren Genuß auffallend rasch nicht nur bei Kindern, sondern selbst bei Erwachsenen kropferzeugend wirkt, und ich nehme an, daß diesen Wassern nicht nur das Jod fehlt, sondern daß sie auch auf das im Körper vorhandene und bisher festgehaltene Jod auslaugend wirken. Drittens ist es denkbar, daß Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals, vielleicht solche mit besonderer Gärung des Darminhalts, die Resorption von dem in der Nahrung vorhandenen Jod verhindern, denn es ist bekannt, daß die Bakterien die Eigenschaft haben, Jodverbindungen an sich zu reißen. Schließlich ist viertens auch nicht ausgeschlossen, daß es Schilddrüsen gibt, die etwa als erbliche Anlage besonders wenig geeignet sind, das Jod aus dem Blut aufzunehmen. In dieser Hinsicht kann eine Vererbung zu Kropf anerkannt werden. Die Versuche, den Kropf als eine erbliche Krankheit darzustellen, sind meist nicht schlüssig, denn in der Mehrzahl der Fälle bleiben die Familienangehörigen unter den gleichen äußeren Verhältnissen, die das Entstehen eines Kropfes bedingen.

5. *Das Jod in der Natur.*

Daß das Jod irgendwo im Boden vorhanden sein muß, ist selbstverständlich, und zwar scheint es in kleinen Mengen weitverbreitet zu sein. Da seine anorganischen Salze sehr leicht wasserlöslich sind, wandert es vom Fels zum Meer. Es wird aber im Gegensatz zu den Chloriden von den Pflanzen aufgenommen und wohl meist in organischer Form festgehalten. Diese Jodaufnahmefähigkeit ist bei den einzelnen Pflanzenarten und Pflanzenindividuen sicherlich sehr verschieden, so nehmen nach *Bourcet* Chenopodien und Liliaceen viel mehr Jod auf als Solaneen und Umbelliferen; jedenfalls wird sie nicht bei allen Pflanzen obligatorisch sein. d. h. nur bestimmte Arten dürften Jodsalze zu ihrem Gedeihen benötigen, bei den meisten dürfte die Jodaufnahme, wenn auch in verschiedener Menge möglich, so doch fakultativ sein, so daß die Anwesenheit von Jod nicht eine unbedingte Voraussetzung zum Gedeihen der Pflanzen ist. Je nach dem Pflanzenindividuum, seinem Standort, der geologischen Gestalt des Bodens und seiner Düngung wird der Jodgehalt verschieden sein. Hierüber liegen von *Fellenberg*[1]) und anderen chemische Untersuchungen mit eindeutigen Ergebnissen vor. Die stärkste jodspeichernde Pflanze ist bekanntlich der Seetang, aus dessen Asche — in Frankreich Varec und in England Kelp genannt — das Jod gewonnen wird. Auch die mikroskopischen Wasserbewohner nehmen Jod auf, also sowohl Algen wie Bakterien. Auch Wassertiere speichern es auf. So findet sich viel Jod in der Asche des Badeschwamms, einem tierischen Gebilde, und auch im Chilisalpeter, aus dem heute die Hauptmengen des käuflichen Jods gewonnen werden, der im wesentlichen tierischer,

[1]) *Fellenberg*, Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur. Mitt. a. d. Gebiet d. Lebensmitteluntersuchungen u. Hyg., veröffentl. v. Eidgenöss. Gesundheitsamt **14**, H. 4. 1923.

vielleicht sekundär vulkanisch veränderter Herkunft ist. Daß Jod im Lebertran enthalten ist, ist allgemein bekannt, und gerade das an Fett gebundene Jod scheint im menschlichen Körper besonders wirksam zu sein und von ihm besonders lange festgehalten zu werden. Aber auch in den Tieren und Pflanzen des Landes und des Süßwassers findet sich Jod, wenn auch in viel geringeren Mengen als in den Meeresbewohnern. Es kann dies leicht erklärt werden: Die geschilderten Verhältnisse haben zu allen geologischen Zeitaltern geherrscht, und infolgedessen wird das Jod mit Vorliebe in Meeresformationen zu finden sein, und zwar, je jünger diese Meeresformationen sind, desto reichlicher wird es vermutlich vorhanden sein, da das Jod nach dem Meer abgeschwemmt wird und die Zeit der Auswaschung durch die Niederschläge bis zur Jetztzeit eine kürzere ist. Es wird ferner das Jod möglicherweise reichlicher in das jetzige Quellwasser abgegeben werden aus denjenigen Formationen, die aus weniger kompaktem Gestein bestehen. Auf württembergische Verhältnisse angewendet, wird also das vadose Wasser aus dem Jura vermutlich mehr Jod enthalten als wie dieses Wasser aus dem Muschelkalk, der viel fester und weniger löslich ist, und es wird der Jura als jüngere Meeresformation vielleicht mehr Jod enthalten als wie der wesentlich ältere Muschelkalk. Wenig Jod wird dagegen in den württembergischen terrestrischen Formationen, also im Buntsandstein und im Keuper zu finden sein.

Durch frühere Untersuchungen und Beobachtungen ist wenig festgestellt. Im Jahre 1853 gab Prof. *Sigwart*[1]), Tübingen, eine eingehende Zusammenstellung über das Vorkommen des Jods in der organischen und anorganischen Natur; er knüpfte hieran Mitteilungen über eigene Untersuchungen. Er fand Jod im Mineralwasser von Cannstatt, das aus dem Tertiär entspringt, in der Mutterlauge von Friedrichshall, die dem Muschelkalk entstammt, in dem Schwefelwasser von Sebastiansweiler, von Boll, von Reutlingen und Balingen, die alle 4 am Fuß der Alb dem Lias entspringen; auch wies er im Liasschiefer von Boll Jod nach.

Durchblättert man die Prospekte der württembergischen Bäder, so findet sich die Angabe, daß die aus dem Muschelkalk entspringende Karlsquelle zu Mergentheim 0,000373 g Jodnatrium im Liter enthält, die demselben geologischen Horizont angehörende Ludwigsburger Heilquelle 0,000080 g, der aus dem Lias stammende Göppinger Staufenbrunnen 0,000035 g und die wahrscheinlich einer Verwerfungsspalte gleichfalls des Lias mitten im Keuper entspringende Heiligenquelle in Hildrizhausen, Oberamts Herrenberg, 0,00005 g. Dagegen betont *Fehling*[2]) ausdrücklich, daß er trotz wiederholter Versuche Jod in den Soolen und Mutterlaugen der württembergischen Salinen nicht zu finden vermochte.

6. *Eigene Untersuchungen.*

Unsere Untersuchungen sind zunächst ausgegangen von der von *Hunziker* und *Eggenberger* aufgestellten Behauptung, daß der Kanton Waadt relativ kropffrei sei oder es wenigstens gewesen sei, und daß dies von dem Jodgehalt des Speisesalzes von Bex herrühre. Zwar ist die Richtigkeit dieser Angabe in der schweizerischen Kropfkommission bestritten worden, sie hat jedoch die Folge gehabt, daß die Schweiz die Kropfbekämpfung durch Jodierung des Kochsalzes einführte, und

---

[1]) *Sigwart*, Über Entdeckung und Vorkommen des Jods. Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg 1850, S. 140 u. 1853, S. 43.

[2]) *Fehling*, Chemische Untersuchung der Soolen, des Stein- und Kochsalzes sowie der Mutterlaugen der Kgl. Württ. Salinen. Stuttgart 1847, S. 10.

zwar 0,5—1,0 g Jodkali auf den Doppelzentner Salz. Es war daher für uns die nächste Aufgabe, nochmals zu prüfen, ob das württembergische Salz Jod enthalte oder nicht. Im Mai 1922 erbat sich das Medizinische Landesuntersuchungsamt von der Salinendirektion Friedrichshall einige Salzproben uud erhielt 3: eine aus dem älteren Steinsalzlager unmittelbar über dem Liegenden, eine von den oberen Schichten des älteren Steinsalzlagers und eine aus der jüngeren Steinsalzablagerung. In allen 3 Fällen handelt es sich um Steinsalz mit graugrünlichen Verunreinigungen. Das völlig reine krystallklare Steinsalz kommt in Friedrichshall nur in kleineren Lagern vor. Die Untersuchung im Chemischen Landesuntersuchungsamt, deren genaue Resultate in der auf S. 48 angeführten Arbeit des Dr. *Krafft* enthalten sind, und der demnächst eine zweite folgen wird, ergab, daß in dem wasserlöslichen Natriumchlorid kein Jod zu finden war, dagegen ergab der wasserunlösliche schmutziggraue Rückstand der Probe unmittelbar über dem Liegenden nach vorsichtigem Schmelzen mit Natriumcarbonat, also nach Zerstörung der organischen Substanz, eine, wenn auch schwache, aber deutlich positive Jodreaktion. Nach den damaligen im Jahr 1922 ausgeführten Kontrollversuchen zeigte das von uns hierbei verwendete *Winkler*sche Jodnachweisverfahren noch 0,09 mg Jod an. Demnach sind im untersten Steinsalz der Saline Friedrichshall, da unsere Untersuchung mit 500 g Steinsalz angestellt wurde, mindestens 0,018 mg Jod, aber wohl in der Hauptsache in organischer Bindung, im Doppelzentner Steinsalz enthalten. Die anderen 2 Proben aus den oberen Schichten ließen einen solchen Gehalt nicht nachweisen, wobei ich jedoch erwähnen möchte, daß bei Verwendung größerer Mengen als 1 Pfund und unserer jetzt verfeinerten Methode doch noch Jod gefunden werden könnte. Dadurch, daß unser Tafelsalz aus Sole gewonnen wird, die die Verunreinigung als wasserunlöslich fernhält, wird dieses sicherlich sehr jodarm, wenn nicht ganz jodfrei.

Auch in 6 weiteren, möglichst reinen selbst entnommenen Salzproben konnten wir die obige Jodmenge nicht mehr finden, so daß unsere Ergebnisse mit den früheren Untersuchungen *Fehlings* übereinstimmen. Dagegen findet sich im Liegenden des Steinsalzes, im sog. Stinkkalk nach Veraschung eine sehr deutliche Jodreaktion. Vergegenwärtigt man sich das Zustandekommen des Steinsalzlagers am unteren Neckar, so wird dieses Ergebnis verständlich. Der dortige Teil des Muschelkalkmeeres wurde durch irgendeinen Landstreifen abgeschnürt. Das Salzwasser dickte sich durch Verdunstung ein, Pflanzen und Tiere starben ab und sanken mit ihrem organisch gebundenen Jod zu Boden. Schließlich lag das auskrystallisierte Steinsalz, an der Oberfläche bedeckt mit einer dünnen Schicht leichtlöslicher Edelsalze, worunter auch Jodide waren, mehr oder weniger trocken da. Da sich aber diese Edelsalze

heute nicht mehr vorfinden, so ist anzunehmen, daß entweder das später auf kurze Zeit wieder einbrechende Muschelkalkmeer sie fortschwemmte oder, was wahrscheinlicher sein dürfte, das heutige Grundwasser sie im Laufe der Jahrtausende ausgewaschen und fortgespült hat. Für letztere Wahrscheinlichkeit könnte der Jodgehalt unserer heutigen oben erwähnten natürlichen Salzquellen sprechen, obgleich er auch aus dem Zerfall der organischen jodhaltigen Stoffe herrühren kann. Jedenfalls aber hat in Württemberg der Jodgehalt des Kochsalzes für das Verschwinden des früher sehr verbreiteten Kretinismus keine Rolle gespielt. Es muß daher der Bevölkerung auf andere Weise wenigstens ein gewisser Teil des notwendigen Jods zugeführt worden sein.

Deshalb ging ich bald zur Untersuchung des Jura über, der durch seine relative in Württemberg längst bekannte Kropffreiheit und durch seine marine Entstehung hierzu besonders einlud. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß Jod im schwarzen, braunen und weißen Jura vorhanden und leicht nachweisbar ist. Aber während ich zunächst nach versteinerungsreichen, insbesondere fucushaltigen Schichten in der Meinung suchte, daß sie am ehesten jodhaltig sein dürften, zeigte es sich, daß, ganz gleichgültig, aus welcher Lage die Proben entnommen waren, ein Gehalt von 0,3—0,5 mg im Kilo berechnet als Jodkali vorhanden war. Dieses Jod war vornehmlich organisch gebunden, denn es ließ sich erst nach Veraschung nachweisen. Immerhin scheint es mir, daß der weiße Jura, insbesondere in seinen obersten Schichten etwas mehr Jod enthalten dürfte als Brauner Jura und Lias, und daß der Jodgehalt weniger auf den Gehalt an makroskopischen Versteinerungen als wie auf den Gehalt an einstigen mikroskopischen Lebewesen zurückgeführt werden kann, da er ziemlich gleichmäßig im ganzen Gestein nachweisbar ist.

Nun wird der Kalkstein bei der Zementfabrikation einer Hitze ausgesetzt, die dem Veraschen gleichkommt. Ich kam daher auf den Gedanken, daß das Jod im Rauch und in dem sog. Flugstaub der Zementfabriken in reichlichem Maße zu finden sein müsse. Diese Vermutung hat sich vollauf bestätigt. Der Flugstaub der Zementfabriken und Kalkwerke enthält nach unseren Untersuchungen 100—500 mg Jodkali im Kilo, und zwar war die größere Menge bei den Weißjurawerken zu finden, aus deren Flugstaub es auch ohne besondere Mühe gelang, das Jod rein darzustellen. Es wird dieses Jod das erste sein, das aus einem deutschen Rohmaterial hergestellt worden ist. Da dieser Flugstaub der Zementfabriken seit Jahrzehnten als Kalkdünger verkauft wird, ist es erklärlich, wie auch in jodarmen Gegenden Kulturpflanzen durch geeignete Düngung zur Jodaufnahme gelangen, so daß deren Genuß ein Zurückgehen von Kretinismus und Kropf zur Folge haben muß. Auch in dem aus dem Jura entspringenden Quellwasser, so dem

Wasser unserer Landeswasserversorgung, das Jurawasser ist, ließ sich Jod in einer Menge von 0,1 mg in 100 l nachweisen.

Sieht man die Literatur nach auf die Angabe des qualitativen und quantitativen Jodgehalts in See-, Land- und Süßwasserpflanzen, so findet man die größten Unterschiede. Nur bei wenig Landpflanzen haben die Untersucher regelmäßig Jod gefunden. Doch gibt es Untersucher wie *Chatin* und neuerdings auch *Fellenberg*, die Jod in kleinsten Mengen überall aufgefunden haben. Bekannt ist, daß Jod in den Meerespflanzen relativ reichlich vorhanden ist. Die Asche der Seetange enthält durchschnittlich etwa 1,5%. Auch in dem von uns in den Laboratorien benützten Agar, das aus Seepflanzen gewonnen wird, ist Jod reichlich vorhanden. Auch in den Süßwasseralgen, wenn auch in wesentlich geringerer Menge als in den Salzwasseralgen, findet sich Jod und ebenso reichlich in der Brunnenkresse und einigen anderen im Wasser unserer Quellen gedeihenden Pflanzen. So ergab unsere Untersuchung, um nur einige Beispiele anzuführen, von lufttrockenem Potamogeton (Laichkraut) 5 mgr im Kilo, von lufttrockenem Ranunculus fluitans 3 mg, von einem lufttrockenen Wassermoos 18 mg im Kilo und von einer Wasseralge aus der Quelle der schwarzen Lauber bei Schlattstadt OA. Kirchheim u. T. am Fuß der Alb 20 mg im Kilo lufttrockener Substanz.

Bei Landpflanzen findet sich Jod in den Blattgewächsen unserer Gärten, im Salat, Spinat, Mangold, Rhabarber, auch in den Knollen, wie Sellerie und den Wurzeln, wie Mohrrübe, Zuckerrübe und Runkelrübe. Doch enthalten alle diese Pflanzen günstigenfalls tausendstel Prozente Jod. Wir haben z. B. im Spinat 0,3—9,5 mg im Kilo lufttrockener Substanz gefunden. Wenig Jod soll sich im Getreide und in unseren Baumfrüchten finden und in den letzteren mehr im Kerngehäuse und in den Kernen als im Fleisch. Auch die Leguminosen enthalten nur geringe Mengen Jod. Aber all dieser Jodgehalt scheint mehr fakultativ zu sein. Demgemäß muß es möglich sein, Pflanzen zu finden, welche besondere jodspeichernde Eigenschaft haben. Aus diesem Grunde habe ich mich in dem Gedanken, von der künstlichen Joddarreichung bei den Schulkindern loszukommen, an die Landwirtschaftliche Hochschule in Hohenheim gewandt, und von den dortigen Herrn, insbesondere den Professoren Dr. *Schröder*, Dr. *Wacker* und Frl. Dr. *von Wrangell* großes Entgegenkommen gefunden.

Es sind im Jahr 1923 Versuche gemacht worden durch Düngung mit jodhaltigem Flugstaub aus der Zementfabrik Nürtingen, in Spinat, Kartoffeln, gelbe Rüben und Hafer einen höheren Jodgehalt zu erzielen. Die Versuche haben unter der ungünstigen Witterung gelitten, da die starken Frühjahrsregen den zur Düngung verwendeten Flugstaub größtenteils abgewaschen haben. Aber die Untersuchung der über

100 Proben ist im Gang und scheint unsere Annahme zu bestätigen; so hat z. B. die im ungedüngten Feld gezogene Mohrrübe 0,000 009 g Jod, die im Feld mit Volldüngung und Flugstaub gezüchtete 0,000 048 g Jod im Kilo frischer Substanz aufgewiesen.

Es ist keine Frage, daß auf dem Gebiet unserer Ernährung bezüglich des Jodgehalts noch viel zu untersuchen und klarzustellen ist. Wir wissen weder genau, welche unserer Nahrungsmittel das notwendige Jod enthalten, noch wie viel. Und unser Streben muß doch sein, unter Vermeidung der künstlichen Jodzuführung zu einer natürlichen, genügend jodhaltigen Ernährung zu gelangen. Daß dies möglich sein muß, beweißt in Württemberg das Verschwinden des Kretinismus, was nur durch eine bessere Lebenshaltung und bessere, jodhaltigere Ernährung und sicherlich auch durch die Verbesserung der Wasserversorgung veranlaßt worden sein kann. Da aber zur Zeit noch keine Aussicht vorhanden ist, die Bekämpfung des Kropfes auf natürlichem Wege durchzuführen, sind wir auch in Württemberg auf die künstliche Jodzuführung angewiesen gewesen. Bis jetzt sind 3 Methoden bekannt. *Marine* gab im Frühjahr und Herbst täglich 0,02 g Jodnatrium 10 Tage lang, in der Schweiz gab man Jodostarintabletten mit 0,003 g Jodostarin wöchentlich eine Tablette das ganze Jahr über und erwog drittens die Einführung des jodierten Kochsalzes mit 0,5—1,0 g Jodkali auf den Doppelzentner, wozu man jetzt übergegangen ist. Ich kann die Darreichung eines organischen Jodpräparates per os, über dessen Zusammensetzung und Resorbierbarkeit nichts Genaueres bekannt ist, für keinen Vorteil halten, die Verwendung jodierten Kochsalzes aber in einer kropfverseuchten erwachsenen Bevölkerung halte ich nicht für ganz unbedenklich, da sie bei empfindlichen Personen, zumal wenn diese schon unbewußt jodhaltige Nahrungsmittel genießen, zum Jodbasedow führen kann. Sie wäre als reinstes Prophylaktikum dann vielleicht richtig, wenn wir schon eine völlig kropffreie erwachsene Bevölkerung hätten, obwohl ich bezweifeln möchte, daß sie im württembergischen Buntsandstein und Keuper zur völligen Kropffreiheit ausreichen könnte. Aus diesen Gründen habe ich für Württemberg die Kropfprophylaxe mit 0,003 g jodkalihaltigen Tabletten empfohlen, 26 Wochen lang im Jahr wöchentlich eine Tablette. Gleichzeitig aber habe ich empfohlen, daß diese Joddarreichung nur in den Schulen und nur durch die Lehrer stattfinden soll, denn allein bei strenger Regelmäßigkeit kann ein Erfolg gewährleistet werden. Auch bietet eine solche Maßregel noch am ehesten Gewähr für Vermeidung der Umwandlung der Jodprophylaxe in eine wilde Behandlung kropfiger, insbesondere erwachsener Kropfträger. Auch bei der gegenwärtigen Bewegung wird von dem Ausschluß des Jodunfugs viel für das endgültige Gelingen abhängen.

Die Kropfprophylaxe durch Jodpastillen ist in Württemberg durch den obengenannten Erlaß an die Oberamtsärzte vom 20. II. 1922 eingeführt worden und sie war bis zum Herbst des Jahres 1923 in vollem Gange, als durch den Währungszerfall der Preis des Jods so hoch stieg, daß viele Gemeinden die Ausgabe für die Jodpastillen nicht mehr aufbringen zu können glaubten. Hierdurch ist eine gewisse Stockung eingetreten, die aber jetzt wieder behoben ist. Um ein Bild von der Tätigkeit der Oberamtsärzte, die sofort die Kropfbekämpfung aufnahmen, zu geben, führe ich aus den von April bis Juni 1923 erstatteten Physikatsberichten einige Beispiele an. Jedoch bemerke ich, daß mehrfach Mißverständnisse in der Richtung vorkamen, daß in manchen Bezirken nur den Kropfträgern Jodpastillen gegeben wurden und daß der Behandlungserfolg, das Schwinden des bestehenden Kropfes als einziges Ziel angesehen wurde. Dieses Betonen des sichtbaren Erfolges wird in der Einführungszeit in Kauf zu nehmen sein, bis sich die Auffassung durchringt, daß Jodkali in richtiger Weise dem gesunden Kind gegeben, das Auftreten des Kropfes verhindert. Zunächst ein Bericht des Ortsarztes Dr. *Bosler* in Sulzbach an der Murr: „Die Kropfbekämpfung in der stark kropfverseuchten Gesamtgemeinde Sulzbach an der Murr wurde in der Zeit von Juli 1922 bis Februar 1923 in den Schulen des Mutterortes sowie der Teilgemeinden Bartenbach, Siebersbach und Eschelhof durchgeführt. Störungen sind nicht eingetreten. Die Bevölkerung, vorher aufgeklärt, kam der Sache entgegen, der Gemeinderat bewilligte die Mittel die Lehrer stellten sich gerne in den Dienst der Austeilung der Tabletten, die Kinder verspeisten jeden Montag mit Eifer ihr Plätzchen. Irgendwelche nachteilige Folgen der Jodverabreichung sind nicht hervorgetreten. Ein Kind schied wegen Bedenken seiner Eltern aus dem Versuch aus.

Das Ergebnis der Kropfbekämpfung ist folgendes: Die Gesamtkropfhäufigkeit sank von 82% auf 50%, also um 32%. Besonders deutlich tritt die Einwirkung der Jodzufuhr bei den schwereren Formen der Gruppe II[1]) und III hervor. Gruppe II sinkt von 20 auf 4%, also um 80%; die Kröpfe der Gruppe III von 2,3 auf 0%, also um 100%.

Von ungünstigen Beobachtungen ist zu erwähnen, daß insgesamt 4 Kinder eine Zunahme des Kropfes je um 1 Grad aufwiesen.

Im übrigen hatte ich den Eindruck, daß der Einfluß der Jodzufuhr am wenigsten deutlich beim 1. und beim 6. und 7. Schuljahr zu bemerken war; bei den Kleinen wohl deshalb, weil sie noch keine, bei den Großen, weil sie schon zu fest organisierte Kröpfe haben. Die bedeutendsten Abnahmen weisen die mittleren Schulklassen II—V auf."

Besonderes Interesse verdient der Bericht des Oberamtsarztes Dr. *Schmid* von Tübingen-Rottenburg, der über Erfahrung in Wurmlingen und Hirschau berichtet, 2 Orten in der Nähe Tübingens, mit deren Wasser *Blauel* und *Reich* ihre Kropfversuche bei Ratten angestellt hatten. Er berichtet: „Mit der Kropfbekämpfung wurde im Oberamt Rottenburg in mehreren Gemeinden begonnen durch planmäßige Verabreichung von Jodtabletten zu 0,003 g Jodkali derart, daß jeder Schüler 1 Jahr lang jede Woche 1 Tablette bekommen soll. Nach jetzt halbjähriger Verabreichung machte ich eine Stichprobe über die Wirkung durch Nachzählung der Kröpfe zunächst einmal in 2 Ortschaften, Wurmlingen und Hirschau, die als Kropfgemeinden bekannt sind. In beiden Ortschaften war früher Kretinis-

[1]) Siehe Beilage zum Bulletin des eidgenöss. Gesundheitsamtes 1923, Nr. 5, S. 40. Beil. IV. Die dortige genaue Beschreibung und Abbildung der 5 Gruppen der Kröpfe läßt sich kurz folgendermaßen skizzieren: Gruppe 0 = unfühlbare Schilddrüse; Gruppe I = eben fühlbarer querer Wulst vor der Trachea; Gruppe II = deutlich abtastbare Schilddrüse, Hals noch nicht deutlich vorgewölbt; Gruppe III = dicker, vorgewölbter Hals; Gruppe IV = ausgesprochener Kropf.

mus endemisch, seit einer Reihe von Jahren aber nicht mehr nachzuweisen. Der Schulkropf ist jedoch auch heute noch ziemlich stark verbreitet. So hatte Wurmlingen unter 164 Kindern 104 mit deutlicher Schilddrüsenschwellung, also rund 63%, Hirschau unter 127 Schülern 73 Kröpfe, also rund 60%, unter den Wurmlinger Kindern waren 3 bereits kropfoperierte mit Rückfall. Auf eine halbjährige Tablettenverabreichung fiel der Hundertsatz in Wurmlingen von 63% auf 23% und in Hirschau von 60% auf 27%. Üble Nebenerscheinungen irgendwelcher Art wurden nicht bemerkt.

Der Fortschritt ist also unverkennbar, auch die Halsumfänge haben ganz deutlich abgenommen, z. B. in Wurmlingen bei 55 um 1 cm, bei 42 um 2 cm, bei 18 um 3 cm, bei 2 um 4 cm, bei 9 um 1—2 cm zugenommen, bei den übrigen gleichgeblieben. Die Abnahme war ja für den Praktiker zu erwarten, ein endgültiges Urteil kann erst nach Jahren abgegeben werden, insbesondere in der Richtung, ob es bei der planmäßigen Jodverabreichung gelingt, den Kropf ganz auszurotten. Schon wenn es gelingt, einige Kropfoperationen zu vermeiden, macht sich der Aufwand bezahlt. Jedenfalls ermuntert das bisherige Ergebnis zur Fortsetzung des Verfahrens. Der Maßstab für die Abnahmen eines Kropfes wird von einem gewissen Grade an immer eine subjektive Sache sein, es ist deshalb notwendig, daß immer derselbe Beobachter mit seinem Maßstab die Kröpfe zählt, dies ist wichtiger als alle Arten von Einteilungen und Messungen, die eben in letzter Linie alle auch beim besten Willen zur Objektivität, doch subjektive Maßstäbe sind. Objektiv ist aber sicher eine deutlich in die Augen springende Abnahme der Kropfzahlen festgestellt durch einen und denselben Beobachter, so wie obige Tabellen gewonnen sind."

Wir ersehen aus diesen 2 Berichten das Erfolgversprechende der Versuche. Wir erkennen aber jetzt schon, daß die Sache nicht so ganz einfach verlaufen wird, ein Rest von Kröpfen wird bleiben, denn bei *Schmid* hatten trotz der Jodzufuhr 9 Kröpfe = 3%, bei *Bosler* 4 = 1% zugenommen, 1 Prozentsatz der etwa der Kropfhäufigkeit in unseren Albgemeinden entspricht. Es wird zu versuchen sein, durch Überweisung dieser Kinder an den Hausarzt und unter Anwendung noch etwas größerer Jodgaben den Kropf zum Zurückgehen zu veranlassen. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Reaktionsfähigkeit und Empfindlichkeit auf Jod individuell recht verschieden ist.

Aus den oberamtsärztlichen Jahresberichten vom folgenden Jahr 1923/24 erwähne ich zunächst den von Balingen (Sanitätsrat Dr. *Fröhner*), der auch erkennen läßt, wie durch die Wasserversorgung die Grenze des endemischen Kropfes verschoben werden kann; er lautet: „Einen hochinteressanten und auch dankbaren Teil der schulärztlichen Tätigkeit bildete im Berichtsjahr die Kropffrage. Dazu muß vorausgeschickt werden, daß im ganzen Oberamtsbezirk früher nur wenige Kröpfe zu sehen waren; im Bereich des Weißjura erst recht nicht, aber auch nicht im Liasgebiet.

Nun fiel mir im Jahre 1914 bei den schulärztlichen Untersuchungen in Ostdorf, Erlaheim, Geislingen, Endingen, Erzingen auf, daß zwischen 50—70% aller Kinder mit Kropfanlage, zum Teil schon in recht vorgeschrittenem Maße behaftet waren, während man früher in diesen Orten von Kröpfen nichts wußte. Die 5 Ortschaften waren 1909—1910 an die Wasserversorgungsgruppe, die bei Aistaig, Oberamt Oberndorf, im Alluvium des tief in den Muschelkalk eingeschnittenen Neckartals das Grundwasser entnimmt, angeschlossen worden. Zu Beginn des Krieges

meldete ich die Beobachtung dem Medizinalkollegium. Während des Krieges konnte aus begreiflichen Gründen in der Sache nicht viel getan werden; eine Reihe von Kindern wurden privatim meist mit befriedigendem Erfolg behandelt; die Zahl der seither wegen Kropf aus diesen Ortschaften zur Operation gekommenen Personen ist nicht gering. Meine immer wiederholte Anregung, eine systematische Jodbehandlung durchzuführen, hatte erst zu Ende des Jahres 1923 bei den 4 Gemeinden Ostdorf, Geislingen, Erlaheim, Erzingen Erfolg, während Endingen nicht dazu zu bestimmen war. Die 4 anderen Gemeinden gingen darauf ein und so konnte im Dezember 1923 mit der Jodverabreichung begonnen werden. Sie erfolgte durch die Lehrer in der Art, daß wöchentlich eine Tablette von 3 mg Jodkali, bezogen aus der Johannesapotheke Stuttgart, in der Schule verabreicht wurde. Teil nahmen alle Kinder, bei welchen eine Schilddrüsenvergrößerung nachweisbar gewesen war, sofern ihre Eltern mit der Kur sich einverstanden erklärten. In 2 Fällen erfolgte Ablehnung; beide Kinder gehören jetzt in Gruppe II—III.

Sämtliche Schulkinder wurden vor Beginn der Kur einer Durchmusterung unterzogen und eingeteilt in die Gruppen — = frei, + I = mit *angedeutetem* Kropf behaftet, + II = *ausgesprochene* Vergrößerung der Schilddrüse, + III = erhebliche Vergrößerung derselben. Bei den in I—III aufgenommenen Kindern wurde vor Beginn der Kur von mir der Halsumfang aufgenommen und vor Erstattung dieses Berichts wieder. Die einzelnen Ergebnisse sind folgende:

Geislingen.

Durchmusterung am 7. XII. 1923.

	Knaben	Mädchen
insgesamt	140	124
—	60	40
+ I	63	54
+ II	17	28
+ III	0	2
I + II + III	= 80 = 57%	= 84 = 68%

Von diesen 164 Behandelten konnten am 8. VII. 1924 nachuntersucht werden 119, da eine Anzahl an Masern krank lag und die übrigen aus der Schule entlassen waren. Die 119 hatten je 20 Tabletten erhalten. Von den 119 sind jetzt *frei* 91, in Gruppe I gehören 26, in Gruppe II 1. Der Halsumfang hat abgenommen bei

5	um	0	cm
15	„	0,5	„
28	„	1	„
32	„	1,5	„
27	„	2	„
3	„	2,5	„
6	„	3	„
2	„	3,5	„
1	„	7	„

Ähnlich waren die Erfolge in Ostdorf, Erzingen und Erlaheim, während in Endingen die Kropfhäufigkeit von 80% auf 92% in dieser Zeit stieg."

Noch soll der Bericht des Oberamtsarztes von Reutlingen (Medizinalrat Dr. *Steinbrück*) angeführt sein: „Ich möchte nur auf einige Punkte noch besonders hinweisen: Erstens auf die weitere Abnahme der Gesamtschülerzahl gegenüber dem Vorjahr von 8646 Schülern auf 7770. Zweitens auf die erhebliche Abnahme der Kropfanlagen und Schulkröpfe, die in der Hauptsache durch die mit Beginn des Schuljahres, Anfang März 1923, eingeführte Kropfprophylaxe bedingt wurde. Es wurde wöchentlich 1 Jodtablette mit 0,003 Jodsalz verabreicht.

Die dadurch erzielte Abnahme betrug in Stadt und Bezirk etwa die Hälfte gegen das Vorjahr, sie ging in der Stadt von 57% auf 29% und im Bezirk von etwa 46% auf 23,3% zurück.

Nur in *einer* Gemeinde, G., wurde keine Prophylaxe eingeführt, der Gemeinderat lehnte die Beschaffung der Tabletten ab. Das Untersuchungsresultat war auch ein entsprechendes; während sonst der Durchschnitt der Befallenen im Bezirk 23,3% betrug, so war er für G. 46%, also das Doppelte.

Leider ist es für das kommende Jahr auch im übrigen Oberamt Reutlingen nicht möglich, die Kropfprophylaxe fortzusetzen: Der Bezirksrat hat die Beschaffung weiterer Jodtabletten abgelehnt. Nach den bisher gemachten Erfahrungen ist dies sehr zu bedauern."

Ähnlich günstig über den Erfolg der Jodprophylaxe lauten *alle* oberamtsärztlichen Berichte aus dem ganzen Land. Es sind wenn die Verabreichung der Jodtabletten, wie empfohlen, an alle Schulkinder erfolgte, überall nicht nur keine weiteren Kröpfe aufgetreten, sondern, wie nach der schon längst bekannten Wirkung des Jodes in der Kropftherapie zu erwarten war, auch die vorhandenen Kröpfe etwa bei der Hälfte der kropfbehafteten Schüler in wenigen Monaten verschwunden. Es hat dies auch die Wirkung gehabt, daß mehrere Gemeinden, die bisher der Jodprophylaxe gegenüber sich ablehnend verhielten, sie im Hinblick auf die benachbarten günstigen Erfolge gleichfalls zur Einführung brachten. Einer, meines Erachtens durchaus schädlichen Begeisterung, wie *Eggenberger* sie durch reklamehafte Anpreisung erzeugen will, bedarf es nicht. Nur *eine* Ausnahme habe ich zu verzeichnen, die Erfahrungen bei dem Stuttgarter stadtärztlichen Amt, die von Dr. *Zeller* in der Klin. Wochenschr. 3. Jahrg., Nr. 38 unter dem Titel „Zur Kropfprophylaxe mit Jod" veröffentlicht sind. Allein diese Versuche haben mit allen sonstigen Versuchen in Württemberg wenig gemein. Denn es wurde nur 0,3 mg Jod — in welcher Form ist nicht gesagt — wöchentlich gegeben statt 3,0 mg Jodkali. Daß diese geringe Gabe in der 5 Monate dauernden Beobachtungszeit keinen nennenswerten Heilerfolg erzielen konnte, war zu erwarten. Demnach sind auch alle hieraus gezogenen Schlußfolgerungen ohne Bedeutung. Aber diese Veröffentlichung weist darauf hin, daß zur Erzielung einer sicheren Heilwirkung eine gewisse Menge an Jodverbindung gehört, die zwar bei den verschiedenen Menschen in geringerem Maße schwanken wird, jedoch nicht zu klein sein darf. Ob diese Verschiedenheit auf einer Eigenschaft der Schilddrüse beruht, ob auf mangelnder Jodresorption mag dahingestellt bleiben, jedenfalls gehen etwa 3—5% der kindlichen Kröpfe bei unserer wöchentlichen Jodgabe von 3 mg in einem halben Jahr nicht zurück oder wachsen sogar. Ich bin daher der Ansicht, daß diese Fälle dem Hausarzt zugewiesen werden sollten. Eine ganz andere Frage ist es, ob bei normaler Größe der Schilddrüse nicht eine geringere Menge an Jodsalz prophylaktisch genügen dürfte; dies ist wahrscheinlich. Zur Zeit

empfiehlt sich aber ein Zurückgehen in der Dosis nicht und da 3 mg Jodkali sich bei Kindern als unschädlich erwiesen haben, ist dies auch nicht nötig.

Auch der Kropf des Neugeborenen und der Vorschulkropf wird von unserer Prophylaxe nicht erfaßt; es liegen bei den württembergischen Verhältnissen auch keine Gründe vor, hiergegen durch öffentliche Maßnahmen vorzugehen. Es wird dagegen an die praktischen Ärzte der Rat zu richten sein, den Schwangeren zumal im württembergischen Buntsandstein-, Muschelkalk- und Keupergebiet wöchentlich eine Jodpastille von 3 mg zu geben, so daß bei den Schwangeren und bei dem Neugeborenen der Schilddrüsenvergrößerung vorgebeugt wird. Auch empfiehlt es sich, diese Jodgabe bei den stillenden Müttern fortzusetzen, da das Jod in der Milch erscheint und dadurch dem Kropf der Neugeborenen vorgebeugt wird.

Einen ähnlichen Zweck verfolgte auch das schweizerische Vollsalz. Jedoch erscheint mir diese Kropfprophylaxe, wie schon erwähnt, für eine kropfdurchseuchte Bevölkerung nicht das Richtige. Ob sie einmal eingeführt werden kann, wenn die Kröpfe verschwunden sind, wird später zu überlegen sein. Nach neuesten Nachrichten hat denn auch die Schweiz einige ungünstige Erfahrungen durch Auftreten von Jodbasedow gemacht. Sicher und unschädlich in der Wirkung hat sich allein die Joddarreichung bei Kindern erwiesen, für die 3 mg Jodkali, wöchentlich regelmäßig unter Aufsicht gegeben, das Richtige ist. Deshalb muß die Jodprophylaxe in der Schule durchgeführt werden und darf nicht in die Hände wenig sachverständiger Eltern gegeben werden. Bei Erwachsenen kann eine Behandlung des Kropfes durch Jod nur bei strenger ärztlicher Überwachung in Frage kommen.

Wird bei den Schwangeren von den behandelnden Ärzten, bei den Schulkindern von den Schulärzten überall in dieser Weise sachverständig vorgegangen, so ist zu erwarten, daß das Ziel erreicht wird, daß dem verschwundenen Kretinismus der Kropf nachfolgt. Das allerdings erwarte ich nicht, was *Hunziker* sich verspricht, daß durch sein Vollsalz die Schweiz mit einer ganz neuen Menschenrasse bevölkert werde. Aber es wird doch als ein wesentlicher hygienischer Erfolg zu buchen sein, wenn die unschöne Anschwellung des Halses vermieden wird, wenn zahlreiche Männer der Militärtauglichkeit erhalten bleiben, wenn zahlreiche Kropfoperationen, die weitaus nicht immer eine völlige Heilung erzielen, vermieden werden und wenn auch der Basedow zum Schwinden gebracht wird, was zu erhoffen, wenn unsere Kinder von Jugend auf mit einer sekretionstüchtigen Schilddrüse begabt werden.

(Aus der experimentell-therapeutischen Abteilung [Prof. *H. Schloßberger*] des staatl. Instituts für experimentelle Therapie, Frankfurt a. M. [Direktor: Geheimrat *W. Kolle*].)

Über die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Entwicklung der sogenannten Leprabacillen auf künstlichen Nährböden.

Von

Seigo Kondo, Kanazawa, und **Rishichi Nodake**, Tokio.

Im Anschluß an die Untersuchungen des einen von uns (K.) über den Verwendungsstoffwechsel einer Anzahl aus leprösem Material gezüchteter säurefester Bacillen, über deren Ergebnisse hier bereits berichtet wurde, hielten wir es für angebracht, noch die Abhängigkeit der Entwicklung dieser Mikroorganismen von der im Nährmedium herrschenden *Reaktion* sowie die bei ihrer Vermehrung eintretenden *Reaktionsänderungen* der Nährflüssigkeit experimentell festzustellen. Die zu diesem Zwecke unternommenen Versuche, über deren Resultate im folgenden kurz berichtet werden soll, bilden gleichzeitig auch eine Fortsetzung und Ergänzung früherer Arbeiten von *K. Ishimori* und noch nicht veröffentlichter Untersuchungen des einen von uns (K.) über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration des Nährbodens auf die Vermehrung echter Säugetiertuberkelbacillen und anderer säurefester Bakterien. In Übereinstimmung mit den Angaben früherer Autoren (*E. R. Long*, *Dernby* und *Näslund*) konnte *Ishimori* nachweisen, daß die saprophytischen säurefesten Bacillen (Timotheebacillus, Grasbacillus, Butterbacillus) sowohl bei stark alkalischer als auch bei stark saurer Reaktion des Nährbodens (4 proz. Glycerinbouillon) gut gedeihen, daß dagegen die echten Warmblütertuberkelbacillen nur eine enge Wachstumsbreite aufweisen, während die sog. *Friedmann*schen Schildkrötentuberkelbacillen gewissermaßen eine Mittelstellung zwischen den beiden Extremen einnehmen. Abgesehen davon, daß über das diesbezügliche Verhalten der sog. Leprabacillen noch keine Ergebnisse in der Literatur vorliegen, schien uns das Studium der Entwicklungsbreite dieser Mikroorganismen und der durch ihre Vermehrung auf künstlichen Nährböden bedingten Reaktionsänderungen besonders im Hinblick auf die außerordentlichen Verschiedenheiten, welche zwischen den einzelnen Stämmen hinsichtlich ihres Nahrungsbedürfnisses festgestellt werden konnten, von gewissem biologischen Interesse.

*

Zu unseren Versuchen verwendeten wir dieselben 13 säurefesten Stämme, die auch zu den Stoffwechseluntersuchungen herangezogen und dem Institut von Dr. *C. I. Martin*, Direktor des Lister-Instituts in London, freundlichst überlassen worden waren. Bezüglich der Herkunft der einzelnen Stämme und ihrer sonstigen Eigenschaften sei auf die vorhergehende Publikation (*von Kondo*) verwiesen. Zum Vergleich wurde der im Institut für experimentelle Therapie fortgezüchtete Stamm des Timotheebacillus (S. 4) mit geprüft.

Um die Wachstumsbreite der einzelnen Stämme festzustellen, bedienten wir uns gewöhnlicher 3 proz. Glycerinbouillon (B) und eines synthetischen Nährbodens (C), der folgendermaßen zusammengesetzt war: Kochsalz 0,5, Magnesium sulfuricum 0,005, Kaliumphosphatgemisch (1 Teil primäres, 3 Teile sekundäres Kaliumphosphat) 0,2, Glycerin 0,5, Glykokoll 0,5, Natrium asparaginicum 0,25, Aqua bidestill. 100,0. Je etwa 200 ccm der beiden Nährböden wurden durch Zusatz von Normalnatronlauge bzw. Normalsalzsäure mittels der Michaelisschen Indikatorenmethode auf verschiedene Wasserstoffionenkonzentration (p_H 5,0—11,0) eingestellt, in kleine Erlenmeyerkölbchen zu je 10 ccm abgefüllt, beimpft und bei 37° bebrütet. Die Beobachtungszeit betrug etwa 6 Wochen. Als optimale Wachstumszone wurde diejenige Reaktionsbreite bezeichnet, bei welcher schon innerhalb weniger Tage eine üppige Entwicklung der eingeimpften Keime auf der Oberfläche der Nährflüssigkeiten festzustellen war.

Um die Beeinflussung der Reaktion des Nährmediums durch die Entwicklung der sogenannten Leprabacillen zu studieren, wurden außer einer 3 proz. Glycerinbouillon noch 2 verschiedene synthetische Nährflüssigkeiten, die im folgenden als D und E bezeichnet werden sollen, verwendet. Die Lösung D hatte folgende Zusammensetzung: Kochsalz 0,5, Kaliumphosphatgemisch 0,2, Magnesium sulfuricum 0,005, Natrium asparaginicum 1,0, Glycerin 3,0, Aqua bidestill. 100,0, während die Nährflüssigkeit E folgendermaßen zusammengesetzt war: Kochsalz 0,5, Ammonsulfat 0,5, Kaliumphosphatgemisch 0,5, Magnesium sulfuricum 0,005, Glycerin 3,0, Aqua bidestill. 100,0. Diese beiden synthetischen Nährlösungen, die nach den früheren Stoffwechselversuchen eine sehr gute Vermehrung der sogenannten Leprabacillen gestatten, wurden ebenso wie die Glycerinbouillon auf $p_H = 7,1$ eingestellt, zu je 50 ccm in Erlenmeyerkölbchen abgefüllt, beimpft und in den 37°-Brutschrank eingestellt. In gewissen Abständen nach der Impfung wurden Proben der Nährflüssigkeiten zur Feststellung der Wasserstoffionenkonzentration mittels steriler Pipette entnommen. Da bei der langen Beobachtungszeit (9 Wochen) die häufige Entnahme von je 6 ccm, wie sie die Michaelissche Originalmethode vorschreibt, zum Verbrauch eines beträchtlichen Quantums der Nährflüssigkeiten und damit wohl zu Versuchsfehlern geführt hätte, wurde jedesmal nur 0,5 ccm jeder Lösung abpipettiert und mit 2,5 ccm Wassers sowie 0,5 ccm der betreffenden Indikatorlösung versetzt. Vergleichende Vorversuche ergaben nämlich, daß die mit dieser Modifikation erhaltenen p_H-Werte gegenüber den mit der Originalmethode erhaltenen Resultaten nur um 0,1, bei $p_H > 8,0$ um 0,2 geringer waren, daß im übrigen aber ein vollständiger Parallelismus bestand. Zu erwähnen wäre noch, daß, wie schon *Ishimori* erstmals feststellte, die Alkalescenz unbeimpfter stark alkalischer Nährböden bei längerem Stehen im Brutschrank allmählich abnimmt, während sich die schwach alkalischen und saueren Nährflüssigkeiten nur wenig oder gar nicht verändern.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Wachstum der verschiedenen sog. Leprabacillenstämme bei verschiedener Wasser-

stoffionenkonzentration sind in der nachfolgenden Tab. 1 zusammengestellt. Im allgemeinen ist, wie aus dieser Aufstellung zunächst hervorgeht, die Wachstumsbreite dieser Mikroorganismen eine *recht erhebliche*, wenn sie auch diejenige des Timotheebacillus nicht erreicht[1]). Während bei der Prüfung des Verwendungsstoffwechsels einige der sog. Leprabacillen, vor allem der Stamm Nabarro-Bayon (L 11) ein den echten Warmblütertuberkelbacillen ähnliches Verhalten zeigten, besteht also hinsichtlich der Reaktionsbreite innerhalb welcher eine Bakterienentwicklung auf künstlichen Nährböden stattfindet, ein *erheblicher Unterschied zwischen diesen sog. Leprabacillen und den echten Tuberkelbacillen*, die nach den Untersuchungen von *Long*, *Dernby* und *Näslund*, sowie *Ishimori* nur innerhalb einer verhältnismäßig eng begrenzten Zone sich zu vermehren vermögen. Interessant ist die Feststellung, daß bei den aus leprösem Material gezüchteten säurefesten Bacillen die Wachstumsgrenze nach der sauren Seite hin für sämtliche Stämme etwa bei p_H 5,7 liegt: nur der Stamm L 2 (*Brinkerhoff II*) zeigte bei p_H 5,5 auf Bouillon noch Vermehrung. Dagegen waren nach der alkalischen Seite hin gewisse Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen nachweisbar; dabei ergab sich auch, daß die Entwicklung der Stämme auf stark alkalischen Nährböden sehr wesentlich von der Zusammensetzung des Mediums abhängig ist. So zeigte der *Kedrowsky*sche Stamm L 1 auf Glycerinbouillon noch bei p_H 10,0 üppige Entwicklung, während auf dem synthetischen Nährboden C nur noch bei p_H 9,0, nicht aber bei p_H 9,5 eine Vermehrung festzustellen war. Ähnliche Unterschiede waren, wie aus der Tab. 1 hervorgeht, auch bei sämtlichen anderen Stämmen nachzuweisen. Ein optimales Wachstum der verschiedenen Leprastämme war durchweg bei einer Wasserstoffionenkonzentration p_H 6,5—9,0 zu beobachten.

Im Gegensatz zu diesen verhältnismäßig einheitlichen Resultaten waren die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die *Reaktionsänderungen*, die in den mit den Leprastämmen beimpften Nährböden im Laufe der Bacillenvermehrung eintraten, recht verschiedenartige. In den folgenden Tab. 2 und 3 sind unsere Feststellungen zusammenfassend wiedergegeben. Bei der Züchtung verschiedener Stämme (L 1, L 4, L 7, L 10, L 14) auf 3 proz. Glycerinbouillon (Tab. 2) war zunächst eine geringgradige Alkalibildung, später aber, ca. 2—5 Wochen nach der Beimpfung, eine deutliche Säuerung des Nährbodens, welche bis zum Schlusse der Beobachtungszeit (9 Wochen) bestehen blieb, festzustellen.

---

[1]) *Ishimori* fand, daß der Timotheebacillus S 4 auf Glycerinbouillon bei p_H 5,7 nicht mehr gedeiht, während in unseren Versuchen noch bei p_H 5,0 eine üppige Vermehrung dieses Stammes festzustellen war. Dieses abweichende Resultat dürfte wohl auf Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der Glycerinbouillon — *Ishimori* verwendete 4 proz. Glycerinbouillon — beruhen.

Tabelle 1. *Wachstumsbreite der sogenannten Leprabacillen auf 3 proz.*

p_H	L 1 Kedrowsky		L 2 Brinckerhoff (II)		L 3 Rost u. Williams		L 4 Duvals Chrome		L 5 „18“		L 6 Clegg (I)		L 7 Clegg [illegible]	
	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	[illegible]
11,0	—	—	+++	—	—	—	+?	—	+++	—	—	—	—	[illegible]
10,6	—	—	++++	—	+++	—	++++	—	++++	—	++++	—	[illegible]	[illegible]
10,0	+++	—	++++	+	++++	++++	++++	+	++++	+	++++	+	[illegible]	[illegible]
9,5	+++	—	++++	+++	++++	++++	++++	+	++++	+++	++++	+++	[illegible]	[illegible]
9,0	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
8,4	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
8,0	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
7,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
7,1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
6,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
6,0	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	[illegible]	[illegible]
5,7	+++	+++	+++	+++	+++	—	++	++	+++	+++	+++	+++	[illegible]	[illegible]
5,5	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[illegible]
5,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[illegible]

*) Es bedeutet: ++++ = üppiges Wachstum, +++ = deutliches Wachstum, — = kein Wachstum.

Die meisten Stämme (L 2, L 5, L 6, L 8, L 9, L 13) bildeten zunächst Alkali, hierauf, 1—6 Wochen nach der Beimpfung ‚vorübergehend Säure, dann aber wieder Alkali in erheblichem Maße. Bei einer dritten Gruppe von Stämmen (L 3, L 11 und S 4) war dauernde Alkalibildung festzustellen. Die Ergebnisse sind auch insofern nicht ganz einheitlich, als bei manchen Stämmen hinsichtlich der Säure- bzw. Alkalibildung gelegentlich Schwankungen festzustellen waren. So war z. B. in einem mit L 1 beimpften Kölbchen zunächst Alkali-, dann Säure- und dann wieder Alkalibildung

Tabelle 2. *Beeinflussung der Wasserstoffionenkonzentration* (p_H) *einer 3 proz. Glycerinbouillon durch das Wachstum sogenannter Leprabacillen.*

	Nach 3 T.	1 W.	2 W.	3 W.	4 W.	5 W.	6 W.	7 W.	8 W.	9 W.*)
L 1	7,2	7,3	7,2	7,3	7,1	6,5	6,3	6,5	6,4	6,5
L 2	7,3	7,7	7,9	8,0	7,9	7,7	6,5	7,7	7,9	8,0
L 3	7,3	7,5	7,6	7,5	7,5	7,6	7,6	7,6	7,5	7,6
L 4	7,1	7,3	7,3	7,4	7,3	7,1	6,5	6,5	6,5	6,5
L 5	7,3	6,7	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,9	7,3	7,7
L 6	7,3	7,7	7,9	7,2	7,1	6,8	7,7	8,2	8,1	8,1
L 7	7,3	7,1	6,5	6,5	6,6	6,5	6,5	6,5	6,5	6,4
L 8	7,1	7,1	7,1	7,3	7,3	6,7	6,7	6,5	7,3	7,5
L 9	7,2	6,5	6,5	6,4	6,5	6,4	6,6	6,9	7,2	8,1
L 10	7,1	7,0	7,0	7,5	7,5	7,5	6,9	6,7	6,5	6,5
L 11	7,3	7,3	7,5	7,7	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	8,0
L 13	7,1	7,2	7,3	7,4	7,3	6,3	7,1	7,6	7,9	8,1
L 14	7,3	6,9	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,3
S 4	7,5	7,7	7,7	7,7	7,8	7,8	7,7	7,7	7,7	8,1

*) T. bedeutet Tage, W. bedeutet Wochen.

Glycerinbouillon (B) und auf der synthetischen Nährflüssigkeit (C)).*

L 8 Br[illegible]kerhoff (I)		L 9 „Elly“		L 10 „Barry“		L 11 Nabarro-Bayon		L 13 Currie		L 14 Levy Chrome		S 4 Timotheebacillus	
B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	++++	–
–	–	–	–	–	–	+	–	++++	–	–	–	++++	–
[illegible]	–	+++	+	+?	+?	+++	++	++++	+	++++	+?	++++	++
[illegible]	+	+++	+++	+++	+?	++++	++++	++++	+++	++++	+	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
[illegible]	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
[illegible]	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+	++++	+++
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+++	+++
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+++	+

++ = massiges Wachstum, + = geringes Wachstum, +? = fragliches Wachstum,

(nach Art der Mehrzahl der Stämme) festzustellen, während die Bouillon der 3 übrigen in gleicher Weise beimpften Kölbchen zunächst alkalisch, dann aber dauernd sauer reagierte. Dieselbe Erscheinung wurde auch bei den Stämmen L 10 (in einem Kölbchen) und L 14 (in 2 Kölbchen) beobachtet.

Tabelle 3. *Beeinflussung der Wasserstoffionenkonzentration (p_H) des synthetischen Nährbodens (D) durch das Wachstum sogenannter Leprabacillen.*

			Nach 5 T.	1 W.	2 W.	3 W.	4 W.	5 W.	6 W.	7 W.	8 W.	9 W.*)
L 3	a	Wachstum	+		++++							
		p_H	7,1		7,5	7,7	8,1	8,1	8,1	8,2	8,3	8,4
	b	Wachstum	+		++++							
		p_H	7,1		7,5	7,7	8,1	7,9	8,1	8,2	8,3	8,4
L 11	a	Wachstum		+	+	++	+++					
		p_H		6,5	6,3	6,5	6,6	6,6		7,5	8,0	8,2
	b	Wachstum		+	+	++	+++					
		p_H		6,5	6,3	6,5	6,6	6,6		7,6	8,1	8,3
L 13	a	Wachstum		+	++	+++	++++					
		p_H		6,8	7,3	7,3	7,3	7,4	7,5	7,8	7,9	7,9
	b	Wachstum		+	++	+++	++++					
		p_H		6,8	7,3	7,3	7,4	7,4	7,5	7,8	8,0	8,0
S 4	a	Wachstum	+	++	++++							
		p_H	6,6	7,3	7,5	7,8	8,1	8,2	8,4	> 8,4	> 8,4	> 8,4
	b	Wachstum	+	++	+++	++++						
		p_H	6,6	7,3	7,5	7,8	8,1	8,2	8,3	> 8,4	> 8,4	> 8,4

*) Zeichenerklärung siehe Tab. 1 und 2.

Alle diese Beobachtungen deuten ebenso wie die Feststellung, daß sämtliche Leprastämme in der synthetischen Nährlösung D (Tab. 3) zunächst vielfach geringe Säureproduktion[1]), dann aber durchweg Alkalibildung, in der Nährflüssigkeit E dagegen ausschließlich Säurebildung bewirkten, darauf hin, daß die in den zur Züchtung verwendeten Medien enthaltenen *Nährstoffe je nach ihrer Assimilierbarkeit zum Teil schneller, zum Teil langsamer abgebaut und verwendet werden.* Die in der Lösung D und wenigstens anfangs auch in der Bouillon unter dem Einfluß der Bakterienvermehrung regelmäßig eintretende alkalische Reaktion dürfte wohl auf die Bildung von Ammoniak aus Pepton bzw. asparaginsaurem Natrium zurückzuführen sein, während die in der Nährlösung E und bei manchen Stämmen einige Zeit nach der Verimpfung auch in Glycerinbouillon eintretende dauernde oder vorübergehende Säurebildung vermutlich durch die Aufspaltung des Glycerins, zum Teil vielleicht auch durch die Assimilation des zuvor gebildeten Ammoniaks oder anderer Abbauprodukte bedingt ist. Eine restlose Aufklärung dieser komplizierten Verhältnisse ist vor der Hand wohl kaum möglich.

Zusammenfassung.

1. Durch Züchtung auf Nährlösungen von verschiedener Reaktion wurden die Wachtumsgrenzen einer Anzahl säurefester Bakterien, die aus leprösem Material gewonnen worden waren, ermittelt. Dabei ergab sich, daß sämtliche Stämme im Gegensatz zu den echten Warmblütertuberkelbacillen eine recht erhebliche Wachstumsbreite, welche derjenigen der saprophytischen säurefesten Bacillen ziemlich nahekommt, aufweisen. Nach der sauren Seite hin liegt die Wachstumsgrenze sämtlicher Leprastämme bei p_H 5,7, während auf der alkalischen Seite zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen nachzuweisen waren. Bemerkenswert ist, daß die Wachstumsbreite der Stämme auf synthetischen Nährböden geringer ist, als auf Glycerinbouillon.

2. Die in einer ursprünglich neutral (p_H 7,1) reagierenden Nährflüssigkeit unter dem Einfluß der Entwicklung dieser Mikroorganismen eintretenden Reaktionsänderungen lassen im allgemeinen 3 Typen unterscheiden, jedoch zeigen die Kulturen auch eines und desselben Stamms vielfach kein einheitliches Verhalten. Die Ergebnisse der mit

---

[1]) Die in der Nährlösung D beim Wachstum verschiedener Leprastämme und auch des Timotheebacillus im Anfangsstadium zu beobachtende geringgradige Säurebildung ist, wie aus Tab. 3 hervorgeht, nur ganz kurz nachweisbar. In Anbetracht dieses Umstandes ist es möglich, daß auch bei dem einen oder anderen der übrigen Stämme eine solche initiale Säurebildung nachweisbar gewesen wäre, wenn wir die Feststellung der Reaktion täglich vorgenommen hätten.

Glycerinbouillon und zwei synthetischen Nährlösungen angestellten vergleichenden Versuche weisen auf die Abhängigkeit dieser Reaktionsänderung von der Zusammensetzung des Nährsubstrates hin.

Literaturverzeichnis.

K. G. Dernby und *C. Näslund*, Biochem. Zeitschr. **132**, 393. 1922. — *K. Ishimori*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 329. 1924. — *S. Kondo*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. (im Druck). — *E. R. Long*, Americ. review of tubercul. **3**, 86. 1919. — *E. R. Long* und *A. L. Major*, Americ. review of tubercul. **5**, 715. 1921.

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin.
Abteilung: Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Versuche über Infektion und Immunisierung junger und alter Mäuse und Meerschweinchen mit Pneumokokken und Streptokokken durch Fütterung und Inhalation.

Von
Prof. Dr. **Ch. Eguchi,** Dairen.

1. Fütterungsversuch an jungen Meerschweinchen mit Streptokokken und Pneumokokken.

In der vorhergehenden Mitteilung habe ich zeigen können, daß junge Mäuse viel empfindlicher gegen die *orale* Infektion mit kleinen Mengen von Mäusetyphusbacillen sind als erwachsene Tiere. Noch auffallender war der Vergleich von jungen und alten Meerschweinchen in dieser Hinsicht, da alte Meerschweinchen gegen Mäusetyphusinfektion per os in hohem Grade resistent sind. Nun sind neuerdings von *Neufeld, Killian, Lange, Adler* eine Reihe von Beobachtungen mitgeteilt worden, wonach die Resistenz erwachsener Tiere gegen eine Infektion per os durch solche Erreger, die parenteral für die betreffende Tierart höchste Virulenz besitzen, nicht auf eine völlige Undurchlässigkeit der Schleimhaut des Verdauungstraktus für diese Bakterien, sondern darauf zurückzuführen ist, daß die resorbierten Keime während ihres Durchtrittes durch die Schleimhaut eine Virulenzabschwächung erleiden, wobei auch das Antigen bei der serologischen Prüfung erkennbare Veränderungen aufweisen kann. Hiernach lag es nahe, die größere Empfindlichkeit der jungen Tiere in diesen Fällen dadurch zu erklären, daß ihnen die Fähigkeit mangelt, die erwähnten Veränderungen an den Bakterien hervorzurufen. In den folgenden Versuchen habe ich junge Meerschweinchen mit Pneumo- und Streptokokken (Tab. 1) gefüttert, d. h. mit Bakterien, gegen die das erwachsene Tier im Gegensatz zu den oben besprochenen Fällen auch bei subcutaner und intraperitonealer Infektion eine beträchtliche Resistenz besitzt.

Wie aus zahlreichen früheren Versuchen bekannt ist, sind Kulturstrepto- und -pneumokokken, die für Mäuse hochvirulent sind, für Meerschweinchen auch bei intraperitonealer Infektion wenig virulent. Diese Erfahrung machte *Yoshioka* speziell auch mit dem Pneum. I. Wa., der für Mäuse hochvirulente Stamm mußte in großer Dosis angewandt werden, um Meerschweinchen mit Sicherheit zu töten.

Tabelle 1. *Fütterung junger Meerschweinchen mit Pneumokokken und Streptokokken.* Die überlebenden Tiere werden nachträglich mit kleinen Mengen Mäusetyphusbacillen gefüttert.

M. T. = Mäusetyphusbacillen, Pn. = Pneumokokken, Str. = Streptokokken.

Alter u. Gewicht	Verfütterte Menge Serumbouillonkultur v. Pn. od. Str.	Zahl der Tiere	Erfolg	Pause nach der 1. Fütterung in Tagen	Gewicht der Tiere in g	Verfütterte Menge M. T. in Ösen	Erfolg	Bakteriologische Untersuchung
2 Tage alt, 52 g	je 10 Tropfen Pn. u. Str.	1	lebt	25	115	1/100	getötet nach 25 Tagen	M. T. — Str. nur mikroskopisch in d. Lungen. Kultur —
1 Tag alt, 53 u. 78 g	10 Tropfen Str.	2	† 12 lebt	23	125	1/30	getötet nach 24 Tagen	M. T. + in Kot, Darm, Mesenterialdrüsen Milz. Str. —
2 Tage alt, 52 g	10 Tropfen Pn.	1	lebt	25	100	1/100	getötet nach 25 Tagen	M. T. spärl. +, nur in d. Mes.-Drüsen. Pn.? (Aggl.-Galle —) u. nur in d. Lunge.
1 Tag alt, 80 u. 100 g	10 Tropfen Pn.	2	† 2 lebt	23	175	1/30	† 9	M. T. + Septicämie. Pn. + in Lunge, Milz, Niere.
1 Tag alt, 75 u. 78 g	2 Tropfen Pn.	2	lebt, lebt	22	235 u. 252	1	getötet nach 22 Tagen	M. T. — Pn. —

2 junge Meerschweinchen wurden mit Streptokokken, 1 mit Streptokokken und Pneumokokken, 5 mit Pneumokokken gefüttert (Strept. Aronson, bzw. Pneum. Wa., Typ. I). Die Tiere, welche der Fütterung nicht erlagen, wurden nach 3—4 Wochen mit kleinen Mengen Mäusetyphusbacillen gefüttert. Hierdurch sollte — wie früher von *Reinhardt* mitgeteilte Beobachtungen aus unserem Laboratorium erwarten ließen — eine etwa durch die erste Fütterung gesetzte „ruhende Infektion“ mobilisiert werden. Tiere, die auch nach dieser 2. Fütterung nicht eingingen, wurden nach weiteren 3—4 Wochen getötet und auf die gefütterten Erreger untersucht.

Die Tabelle ergibt nun, daß nach der 1. Fütterung je ein mit Streptokokken (Versuch 2) und ein mit Pneumokokken (Versuch 4) gefüttertes Meerschweinchen gestorben ist. In ersterem Fall (Versuch 2) erfolgte der Tod erst am 12. Tage, und kulturell ließen sich keine Streptokokken nachweisen, dagegen wurden bei mikroskopischer Untersuchung von Blut und Milzausstrichen einige Streptokokken gesehen. Eine andere Todesursache konnte nicht aufgefunden werden. Da nach *Killian* Streptokokken beim Durchtritt durch die Schleimhaut so weit geschädigt werden können, daß die kulturelle Fortpflanzungsmöglichkeit verloren-

geht, und da bei chronischen Infektionen mit Streptokokken und anderen Septicämieerregern der Nachweis der Erreger oft nur schwer gelingt, so hat im obigen Fall wahrscheinlich eine subakute Allgemeininfektion mit Streptokokken vorgelegen. Das eine mit Pneumokokken gefütterte Tier in Versuch 4 starb bereits am 2. Tage danach an Septicämie mit typischen gallelöslichen Pneumokokken, die von einem hochwertigen Pneumokokkenserum des Typus I bis zum Titer (1: 320) agglutiniert wurden; jedoch war die Agglutination nicht so stark wie bei dem Ausgangsstamm (letzterer wurde bis 1: 40 grob ausgeflockt, während der Passagestamm bereits 1: 10 nur eine feine Agglutination ergab), auch wurde der Stamm von 2 anderen Pneum.-I-sera, die den Originalstamm bis 1: 40 agglutinierten, auch in der Konzentration des Serums 1: 10 nicht beeinflußt.

Die Fütterung mit Mäusetyphusbacillen führte in einem Falle (Versuch 4) zum Tode infolge Mischinfektion mit Mäusetyphusbacillen (die typisch agglutinierten) und Pneumokokken, die gallelöslich waren, aber von hochwertigem Serum (Titer: 1: 320) nur bis 1: 20 agglutiniert wurden. Bei den übrigen Tieren, die nach der 2. Fütterung getötet wurden, konnten Streptokokken bzw. Pneumokokken nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden; in 2 Fällen wurden allerdings in den Lungen ähnliche Kokken in geringer Zahl festgestellt, die sich aber atypisch verhielten, und bei denen daher der Einwand gemacht werden kann, daß die Keime aus der Luft stammten.

Nach den mitgeteilten Versuchen scheint es, daß sich junge Meerschweinchen nicht selten durch Fütterung sowohl mit Pneumo- wie mit Streptokokken infizieren lassen. Die Versuche bedürfen aber wegen ihrer geringen Zahl sowie auch mit Rücksicht auf die Häufigkeit spontaner Stallinfektionen mit Pneumokokken bei Meerschweinchen noch weiterer Ergänzung.

Daß gegenüber *parenteraler* Infektion junge Meerschweinchen weit empfänglicher sind als alte, zeigt der folgende Versuch mit intraperitonealer Einspritzung des gleichen Pneumokokkenstammes:

1.	Junges Meerschweinchen	(32 g)	0,0001	Pneum.	ip.	†1
2.	desgl.	(36 g)	0,0001	„	„	†1
3.	desgl.	(65 g)	0,001	„	„	†6
4.	Altes Meerschweinchen	(ca. 300 g)	0,0001	„	„	überlebt
5.	desgl.	(ca. 300 g)	0,001	„	„	„
6.	desgl.	(ca. 300 g)	0,01	„	„	„

2. *Immunität von jungen und alten Mäusen nach Fütterung mit Pneumokokken vom Typus I.*

Im folgenden habe ich untersucht, ob junge Mäuse sich bei Fütterung mit Pneumokokken anders verhalten wie alte, in dem Sinne, daß sie für die Infektion oder auch für die Immunisierung auf diesem Wege

leichter zugänglich sind. Letztere Versuche erschienen von Interesse auch wegen der praktischen Bedeutung, die diese Keime neben den Streptokokken für das Kind besitzen. Es sei an die hohe Sterblichkeit von Masernkranken und keuchhustenkranken Kindern in Krankenhäusern sowie von Kindern erinnert, die in Waisenhäusern und ähnlichen Anstalten untergebracht sind. Solche Kinder erliegen in besonders hoher Zahl Sekundärinfektionen mit Pneumo- und Streptokokken, was wohl eine Folge der erhöhten Gelegenheit ist, angezüchtete Keime dieser Art von Kindern der Umgebung zu übernehmen. Falls sich nun ein Anhaltspunkt gewinnen ließe, daß jugendliche Organismen sich durch Fütterung gegen Pneumokokken und Streptokokken immunisieren lassen, so eröffnet sich vielleicht die Aussicht, Kinder durch planmäßige Immunisierung auf diesem Wege in gewissem Grade zu schützen.

Da erwachsene Mäuse sich gegen Pneumokokken ip. ganz regelmäßig, dagegen per os nur schwer immunisieren lassen, so habe ich einen Vergleich zwischen jungen und alten Tieren in der Weise durchgeführt, daß beide per os mit abgetöteten Pneumokokken immunisiert und auf Immunität geprüft wurden (Tab. 3).

Zunächst sei aber ein Versuch mitgeteilt, wobei lebende Pneumokokken (Stamm Wa. Typ I) verfüttert wurden. Zu diesem Versuch (Tab. 2) kamen nur junge Tiere zur Verwendung, da über alte Tiere

Tabelle 2.

Fütterung junger Mäuse mit lebenden Pneumokokken (Pn. Wa., Typ I) und Prüfung der Immunität durch intraperitoneale Infektion 3 Wochen nach der Fütterung.

Alter und Gewicht d. Tiere	Fütterung wie oft? u. Dosis	Infektion infolge der Fütterung	Gewicht in 8 Wochen	Zahl der Tiere	Prüfungsdosen			Erfolg
					0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	
10 Tage alt, 2,7 bis 3 g, zarter Flaum	1 mal 1 Tropfen	Keine	6,5—7,5 g	5	alle $\dagger_2$	·	·	8:1
22 Tage alt, 4 bis 4,5 g, weiße Haare	"	"	4,5—7 g	3	$\dagger_2$ $\dagger_2$ lebt	·	·	
11 Tage alt, 2,8 bis 3 g, zarter Flaum	1. Tag 1 Tropfen 2. Tag 2 Tropfen	"	4,5—5 g	4	$\dagger_2$ $\dagger_2$ lebt, lebt	·	·	7:2(2)
21 Tage alt, 3,5 bis 4 g, weiße Haare	desgl.	1 Maus $\dagger_{17}$	4,5—6 g	3	$\dagger_2$ $\dagger_4$ $\dagger_4$	·	·	
Kontrollen (junge Tiere)	·	·	4 g	3	$\dagger_1$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	

bereits Versuche vorliegen. Der nachstehende Versuch ergab, daß junge Mäuse sich per os ebenso schwer mit Pneumokokken infizieren lassen wie alte.

Bei alten Mäusen fand *Lange*, daß bei einmaliger Fütterung kleiner Mengen von 1—4 Tropfen unter 10 Mäusen nur 1 Infektion zustande kam, bei wiederholter Fütterung von 2 Tropfen wurden 10 von 24 Tieren infiziert. *Killian* erhielt nach einmaliger Fütterung mit sehr großen Mengen (10 ccm) ausgeschleuderter Serumbouillonkultur zwar 50% Todesfälle, jedoch nur bei einem der gestorbenen Tiere ließen sich Pneumokokken nachweisen.

In Tab. 2 ist von 8 einmal gefütterten jungen Mäusen keine einzige der Infektion erlegen, von 8 zweimal gefütterten starb eine am 17. Tage an Pneumokokkensepticämie, die Kokken verhielten sich typisch bezüglich Gallelöslichkeit und Agglutination. Hier hat also der jugendliche Organismus den Pneumokokken gegenüber annähernd dieselben Abwehrkräfte wie der erwachsene; eine stärkere Empfindlichkeit der jungen Mäuse tritt nicht hervor. Bei ip. Nachprüfung überlebte von 8 einmal gefütterten Tieren eines, von 7 zweimal gefütterten überlebten 2, und 2 starben verzögert. Der Immunisierungseffekt dieser kleinen Mengen per os verabreichter lebender Pneumokokken ist also an jungen Mäusen deutlich ausgesprochen, wenn auch nicht sehr stark.

Daraufhin habe ich Versuche mit größeren Dosen von totem Material ausgeführt.

In Tab. 3 ist eine Reihe von Versuchen zusammengestellt, in denen abgestufte Mengen von toten Pneumokokken (10 Min. auf 100° erhitzt) an alte und junge Mäuse in 6—7 Tagen (nur im letzten Versuch erhielten 2 Tiere die ganze Menge auf einmal) durch tägliche Fütterung gegeben und die Tiere 6—8 Tage nach der letzten Gabe ip. auf ihre Immunität geprüft wurden. Die Fütterung geschah mit Capillaren, von denen 120 Tropfen 1 ccm entsprachen. Um die aus der Tabelle ersichtlichen Gesamtmengen, entsprechend 0,05—50,0 ccm Bouillonkultur, beizubringen, mußte die Kultur daher vor der Verfütterung stark eingeengt bzw. verdünnt werden (5—80fach). Es wurden täglich langsam steigende Dosen gegeben, z. B. 10, 20, 20, 30, 30, 40 Tropfen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen. Mehr als 10 Tropfen konnten den jungen Mäusen nicht eingeflößt werden, während die alten auch die 10fache Menge aufnehmen. Bei der Prüfung wurden ebenfalls abgestufte Mengen von Pneumokokken injiziert, um auch eine geringe Immunität nachzuweisen. Die zur Prüfung der immunisierten Tiere benutzten Dosen töteten stets die Kontrollen, jedoch war die Virulenz der Prüfungskultur nicht immer gleich hoch. Es ergibt sich ein großer Überschuß an lebenden Tieren zugunsten der kleinen Mäuse, der auch in dem gleichzeitig mit alten und jungen Tieren angestellten Versuch 1 deutlich zutage tritt. Von

Tabelle 3.

Immunisierung alter und junger Mäuse durch Fütterung mit toten Pneumokokken.

Fütterung siehe Text. Die Infektion erfolgt intraperitoneal 6—8 Tage nach der letzten Fütterung, und zwar mit Rekordspritze; alte Mäuse erhalten die angegebene Dosis in 0,2, junge in 0,1 ccm.

Alter u. Gewicht der Tiere	Dauer der Behandlung	Gesamtmenge in ccm	Zahl der Tiere	Prüfung ip. mit Pn. Wa. (ccm Serumbouillonkultur)						Erfolg
				0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001	
14.5—24,5 g	6× in 6 Tagen	50	8	$\dagger_2\dagger_3$	$\dagger_2\dagger_2\dagger_3$	$\dagger_2\dagger_3$ lebt	.	.	.	8:1(3)
2,3—2,7 g, 10 Tage alt	„	0,5	6	$\dagger_2$ lebt	$\dagger_2$lebt	lebt, lebt	.	.	.	6:4
Kontrollen 14—22 g	.	.	.	.	.	$\dagger_2$	lebt	lebt	.	.
16,5—22 g	6× in 6 Tagen	5	6	.	.	$\dagger_2\dagger_2$	$\dagger_1\dagger_2$	$\dagger_2$lebt	.	6:1
2,3—2,7 g, 11 Tage alt	„	0,05	3	.	.	$\dagger_2$	$\dagger_2\dagger_2$	.	.	3:0
Kontrollen 13—22 g	.	.	.	.	.	$\dagger_2$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	.
2,5—2,8 g, 9—10 Tg. alt	6× in 6 Tagen	5	6	lebt, lebt	$\dagger_2$lebt	lebt, lebt	.	.	.	6:5
Kontrollen 20—25 g	.	.	.	.	.	$\dagger_1$	$\dagger_2$	$\dagger_4$	.	.
2—2,8 g, 10 Tage alt	7× in 7 Tagen	4	2	.	.	lebt, lebt	.	.	.	2:2
Kontrollen 15—18 g	.	.	.	.	.	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	.	.
3—3.2 g, 15 Tage alt	an 1 Tage gefüttert	0,5	2	.	.	$\dagger_2\dagger_5$	.	.	.	2:0(1)
Kontrollen 13,5 bis 22 g	.	.	.	.	.	$\dagger_2$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	.	.

8 mit 50 ccm toten Pneumokokken immunisierten alten Mäusen überlebte 1, 3 starben verzögert, von 6 mit nur 0,5 ccm toten Pneumokokken behandelten jungen Tieren überlebten 4. Die 100 mal kleinere Dosis toter Pneumokokken erzeugt also bei Verfütterung an die nur 5 bis 10 mal kleineren Tiere eine weit stärkere Immunität.

Killian erzielte bei alten Tieren durch Verfütterung von 100 ccm toter Pneumokokken eine überlebende Maus unter 3 geprüften, während 2 mit 10 und 1 mit 1 ccm gefütterte ohne Verzögerung eingingen. Auch erwachsene Mäuse lassen sich also mit toten Pneumokokken per os immunisieren, jedoch gelingt das nur selten auch bei Anwendung großer Dosen, bei jungen Mäusen gelingt die Immunisierung per os viel besser, aber der Erfolg ist von der Menge und wahrscheinlich auch von der Verteilung der Dosen abhängig. Indem ich bezüglich näherer Einzelheiten auf die Tab. 3 verweise, gebe ich noch folgende Übersicht:

von 8 erwachsenen Mäusen, immunisiert mit 50 ccm, überlebte 1, starben verzögert 3,

von 6 erwachsenen Mäusen, immunisiert mit 5 ccm, überlebte 1, starben verzögert 0,

von 8 jungen Mäusen, immunisiert mit 4—5 ccm, überlebten 7, starben verzögert 0,

von 8 jungen Mäusen, immunisiert mit 0,5 ccm überlebten 4, starben verzögert 1,
von 3 jungen Mäusen, immunisiert mit 0,05 ccm, überlebte 0, starben verzögert 0.

Es ist wohl kein Zufall, daß in Versuch 5 (Taf. 3), in dem die Dosis 0,5 ccm auf einmal verfüttert worden ist, nur eine mangelhafte Immunität erreicht wurde (von 2 so behandelten Tieren starb 1 mit den Kontrollen, das andere allerdings um 3 Tage verzögert) während von den 6 Tieren im Versuch 1, denen durch wiederholte Fütterung die gleiche Impfstoffmenge eingeführt war, 4 überlebten. Allerdings war die Prüfungskultur im Versuch 1 nicht von gleicher Virulenz, so daß diese Frage nicht endgültig entschieden ist.

Hiernach verhält sich also auch den Pneumokokken gegenüber die Darmschleimhaut (bzw. die von ihr ausgehende Lymphbahn) bei jungen Mäusen grundsätzlich anders als bei erwachsenen; sie zeigt eine größere „Durchlässigkeit", aber nur für das in den Bakterienleibern erhaltene Antigen, nicht für die lebenden Kokken: Diese läßt sie — wenigstens als vollvirulente Keime! — nicht merklich leichter durchtreten wie das entsprechende Gewebe der erwachsenen Tiere. Auch diese Beobachtungen sprechen wohl für die Auffassung, daß der Schutz, den die Schleimhaut gegen das Eindringen von Krankheitserregern bietet, nicht auf einer Undurchlässigkeit im gewöhnlichen Sinne beruht, sondern daß es sich dabei um Einwirkungen besonderer Art auf die durchtretenden Erreger handelt, wobei deren chemische Struktur wesentliche Änderungen erfahren kann.

3. *Über Immunisierung durch Inhalation bei jungen und alten Mäusen.*

In mehreren Arbeiten hat *Lange* über die Wirkung der Inhalation fein versprühter, hochvirulenter Pneumokokkenkulturen bei Mäusen berichtet, wobei auch die entsprechenden Versuche anderer Autoren erwähnt sind. Dabei gelang eine Infektion weit seltener als mit anderen Septicämieerregern, im ganzen 2 (oder 3?) von 31 Tieren.

Dabei teilte *Lange* mit, daß er unter gewissen Bedingungen eine Immunität der der Inhalation ausgesetzten Mäuse ip. Infektion gegenüber nachgewiesen habe. Seine Versuche seien in folgender Tab. 3a wiedergegeben.

Wichtig sind dabei die Keimzählungen von *Lange* und *Nowosselski* an Tieren, die mit größeren Mengen besprüht worden waren. Die Autoren stellten fest, daß in den Lungen von Mäusen, die im Glaskasten einer Versprühung von 25 ccm unverdünnter Kultur ausgesetzt gewesen waren, etwa 1000 Keime aufgenommen waren. Nach den Erfahrungen *Killians* bei intraperitonealer und intravenöser Vorbehandlung von Mäusen mit toten Pneumokokken kann durch so geringe Mengen bereits eine Immunisierung erzeugt werden, allerdings bei intraperitonealer Behandlung nur bei Einführung dieser Menge in Intervallen, einmalige Impfung verlangte zum Erfolge größere Mengen.

Neuere Versuche von *Stillman* haben gezeigt, daß die zugeführte Menge von Kokken sowohl für die Infektion wie für die Erzeugung von Immunität auf diesem

Tabelle 3a. *Versuche von B. Lange, Mäuse durch Inhalation mit lebenden Pneumokokken gegen parenterale Infektion zu schützen.*

Zahl der Mäuse	Wie oft wurde inhaliert?	Nachprüfung		Erfolg
		Wieviel Tage nach d. letzten Inhal.?	Dosis ip. in ccm	
4	1 mal	1	0,000 000 1	4 : 2
2	1 mal	3	0,000 000 1	2 : 1
1	1 mal	12	0,000 001	1 : 1
5	3—5 mal	12	0,000 001	5 : 4
1	2 mal	12	0,000 01	†
2	3—5 mal	12	0,000 1	2 : 1

Bemerkung: 5 : 4 usw. heißt von 5 Tieren überleben 4.

Die Virulenz der zur Nachprüfung verwandten Kultur betrug $^1/_{100\,000\,000}$ ccm, im Versuch der ersten Reihe dagegen nur $^1/_{10\,000\,000}$ ccm. Beide mit dieser Dosis geimpften Kontrollen starben nach 2 Tagen an Pneumokokkensepsis.

Wege von großem Einfluß ist. Dieser Autor setzte Mäuse wiederholt in Intervallen von 2—3 Tagen einem Sprühregen aus, der durch Verstäubung von 50 ccm einer 18stündigen Bouillonkultur von *lebenden* Pneumokokken erzeugt wurde. Ein Teil der Mäuse wurde 1 Stunde vor dem Besprühen mit 1,5 ccm einer 10 proz. Lösung von Alkohol in Kochsalzlösung intraperitoneal behandelt. Das Ergebnis war, daß zwar auch bei wiederholter Inhalation von den nicht mit Alkohol vorbehandelten Tieren nur eine sehr geringe Anzahl starb, daß aber nach mehrmaliger Inhalation bei den überlebenden Tieren eine deutliche Immunität sich nachweisen ließ. Die meisten Todesfälle (10 unter 446) kamen bei den 2 mal besprühten Mäusen vor, während bei den späteren Inhalationen eine Abnahme der Todesfälle zu erkennen war: unter den 108 Mäusen, die zum 10. Male besprüht waren, kam kein einziger Todesfall vor. Um nachzuweisen, daß auch bei den überlebenden Mäusen Antigen in den Körper übergegangen sei, wurde eine Anzahl der Tiere 10 Tage nach der letzten Inhalation intraperitoneal auf Immunität geprüft. Es gelangten je 108—449 Mäuse, die 1 bzw. 2, 3 usw. bis 10 mal besprüht waren, zur Prüfung. Dabei ergab sich, daß nach 2 maliger Inhalation 22%, nach 10 maliger 66% die intraperitoneale Infektion überlebten. Von den mit Alkohol vorbehandelten Mäusen starben 40% bereits nach 1 maliger Inhalation, und von den überlebenden überstanden bereits nach 1 maliger Inhalation 46%, nach 2 maliger 77% eine intraperitoneale Infektion. Einige Versuche machte der Autor gleichzeitig mit *abgetöteten* Pneumokokken, wobei sich nur eine geringe Immunität nachweisen ließ. Mäuse, die 4—8 mal besprüht waren (entweder mit abgetöteter Bouillonkultur oder mit Aufschwemmungen der daraus abgeschleuderten Pneumokokken), waren nur in 6% der Fälle immun.

In den folgenden vergleichenden Versuchen an jungen und alten Mäusen habe ich recht große Mengen zur Inhalation genommen; dabei habe ich meine Versuche auf tote Pneumokokken beschränkt. Hierzu benutzte ich wie stets bei 100° 10 Min. lang abgetötete Pneumokokken, während *Stillman* 30 Min. bei 60° abtötete. Es wurden steigende Mengen von Pneumokokken, die nach Ausschleudern aus 100 ccm 24stündiger Serumbouillonkultur jedesmal in 5—12 ccm NaCl-Lösung aufgeschwemmt wurden, benutzt. Die Inhalationen fanden täglich statt und dauerten

30—40 Min. = 20—30 Stöße mit der Pumpe des Verstäubers. Im übrigen benutzte ich genau dieselbe Versuchsanordnung wie *Lange* und *Keschischian*, auf deren Beschreibung des Apparates ich verweise.

Tabelle 4.
Immunisierung alter und junger Mäuse durch Inhalation von toten Pneumokokken.

Die täglich versprühte Menge Pneumokokken ist in der Tabelle auf Kubikzentimeter Originalkultur berechnet angegeben, tatsächlich wurde stark eingeengte Kultur benutzt. Die Prüfung erfolgte intraperitoneal 7 Tage nach der letzten Inhalation.

Versuchs-Nr.	Alter und Gewicht der Tiere	Täglich versprühte Menge	Insgesamt versprüht? ccm	Zahl der Tiere	Prüfung durch ip. Infektion mit Pn. Serumbouillonkultur				Erfolg
					0,000001	0,0000001	0,00000001	0,000000001	
I	17,5 g	50, 80, 100 ccm (3 Tage)	230	4	†$_2$ †$_2$	†$_2$ †$_3$	·	·	4:0(1
	2,5—3 g, 8—10 Tage alt	desgl.	230	4	†$_2$ †$_2$	†$_2$ †$_3$	·	·	4:0(1
	Kontrollen (alte Tiere)	·	·	·	†$_2$	†$_2$	†$_2$	·	-
II	17—22 g	50, 50, 80, 100, 150, 200, 400 ccm (7 Tage)	1030	6	·	lebt, lebt, lebt	†$_2$ lebt, lebt	·	6:5
	3,5—4 g, 12—14 Tage alt	desgl.	1030	5	·	lebt, lebt,	†$_2$ lebt, lebt	·	5:4
	Kontrollen (alte Tiere)	·	·	·	·	†$_2$	†$_2$.	†$_4$	-

Da nach den Auszählungsversuchen von *Lange* und *Nowosselski* aus 25 ccm Kultur, wenn sie in unserem Apparat verstäubt war, von einer Maus etwa 1000 Pneumokokken in das Lungengewebe inhaliert wurden, so sind bei unseren Versuchen bei der kleineren Dosis (230 ccm) etwa 10 000, bei der größeren (1030 ccm) etwa 40 000 Keime von den erwachsenen Tieren inhaliert worden. Die jungen Tiere haben entsprechend ihrem geringeren Atemvolumen weniger inhaliert. Wie erwähnt, ist nach den Erfahrungen *Killians* anzunehmen, daß so geringe Pneumokokkenmengen nur, wenn sie durch wiederholte Applikation eingeführt werden, Immunität erzeugen. Dem entspricht das Ergebnis in Tab. 4.

Im 1. Versuch, wo während 3 aufeinanderfolgender Tage nur 230 ccm versprüht waren, starben sowohl die 4 jungen wie die 4 alten Tiere, davon je 1 Tier, das mit der kleinsten Dosis geprüft war, verzögert. Dagegen ergab im 2. Versuch die Versprühung der großen Menge (1030 ccm) in 7 aufeinanderfolgenden Tagen sowohl bei jungen wie bei alten Mäusen ein unerwartetes gutes Resultat, indem nur je 1 von 5 bzw. 6 Tieren, zufällig jedesmal ein mit der kleineren Dosis geprüftes Tier, starb. Im Gegensatz zu der Darmschleimhaut läßt also die Schleimhaut des Respirationssystems bei alten und jungen Tieren keinen Unterschied bezüglich ihrer Durchlässigkeit für das Pneumokokkenantigen erkennen; auch bei ersterer gelang bei geeigneter Dosierung eine Immunisierung auf diesem Wege verhältnismäßig leicht.

4. Über die Dauer der aktiven Immunität bei jungen und alten gegen Pneumokokkus I immunisierten Mäusen.

Über die Dauer des Schutzes bei alten Tieren liegen Beobachtungen von *Killian* vor, wonach nach 68 Tagen nur noch bei Prüfung mit

kleinen Dosen ein geringer Schutz nachweisbar war, trotzdem ursprünglich, nach 4—8 Tagen, eine hohe Immunität vorgelegen hatte.

Ich habe nun in Tab. 5 und 6 die per os immunisierten jungen und die durch Inhalation immunisierten alten und jungen Mäuse einer 2. Prüfung unterworfen. Bei Beurteilung dieser Versuche muß in Betracht gezogen werden, daß die ip. Injektion von lebenden Pneumokokken bei der 1. Prüfung die Immunität erhöht hat. Nun hatten die durch Inhalation immunisierten Tiere (Tab. 6) bei der 1. Prüfung nur ganz kleine Infektionsdosen erhalten (0,000 000 1 oder darunter), die durch Fütterung immunisierten (Tab. 5) dagegen zum Teil erheblich größere. In der Tat ergab sich, daß von den letzteren nur die 3 Tiere überlebten, die bei der ersten Nachprüfung die größte Dosis erhalten hatten; diese Tiere verdanken also ihre langdauernde Immunität wahrscheinlich dieser Vorbehandlung mit lebender Kultur.

Die per os immunisierten Mäuse wurden ziemlich spät, 52—69 Tage nach der 1. Prüfung, also 59—76 Tage nach der letzten Fütterung mit toten Pneumokokken, geprüft. Hier wurden etwas geringere Dosen bei der Prüfung angewendet (je 3 Tiere mit $^1/_{1000000}$ und $^1/_{10000000}$, nur 1 mit $^1/_{100000}$ ccm Pneum. Wa.), während von den überlebenden Tieren aus dem Inhalationsversuch der Tab. 4, die nach 23 bzw. 30 Tagen zur Prüfung kamen, 4 mit $^1/_{100000}$, 6 mit $^1/_{1000000}$ der hochvirulenten (0,000 000 001 $+_2$) Kultur geprüft wurden. Die Prüfung aller Tiere fand am gleichen Tage mit der gleichen Kultur statt.

Tabelle 5. *Prüfung der Dauer der Immunität bei den mit toten Pneumokokken gefütterten und bei der 1. Prüfung (Tab. 3) überlebenden jungen Mäusen.*

1. Vorbehandlung (Fütterung mit toten Pneumokokken)	Dosis b. d. 1. Prüfung (Tab. 3)	2. Prüfung ip. Tage nach d. 1. Prüfung?	Gewicht in g	Prüfungsdosen (ccm Serumbouillonkultur) 0,000 01	0,000 001	0,000 0001	0,000 000 01	0,000 000 001	Erfolg
4—5 ccm	0,0001	60	11,5	·	lebt	·	·	·	2 : 2
4—5 „	0,0001	60	6,5	·	·	lebt	·	·	
4—5 „	0,000 001	60	15	†3	·	·	·	·	3 : 0 (2)
4—5 „	0,000 001	69	15	·	†2	·	·	·	
4—5 „	0,000 001	69	12	·	·	†8 ip. Pn.	·	·	
0,5 „	0,0001	52	16	·	lebt	·	·	·	1 : 1
0,5 „	0,000 001	52	7	·	·	†2	·	·	1 : 0
Kontrollen	·	·	18—20	·	·	†2	†2	†2	·

Was zunächst den immunisierenden Erfolg der Inhalation (Tab. 6) betrifft, so überlebten von 5 alten Mäusen 3 die zweite ip. Prüfung nach 1 Monat, und 1 starb verzögert, während sämtliche 4 jungen Mäuse gleichzeitig mit den Kontrollen eingingen. Es muß dahingestellt bleiben, ob dieser Unterschied dadurch bedingt ist, daß die kleinen Tiere bei der Inhalation weniger Antigen aufgenommen haben, oder ob bei ihnen die Immunität schneller abklingt.

Tabelle 6.

Prüfung der Dauer der Immunität bei den mit toten Pneumokokken inhalierten und bei der 1. intraperitonealen Prüfung überlebenden erwachsenen und jungen Mäusen aus Tab. 4 (Besprühung mit 1030 ccm Kultur), 23 Tage nach der 1. Prüfung.

Der Versuch wurde am gleichen Tage wie der in Tab. 5 ausgeführt, Virulenz der Prüfungskultur siehe Tab. 5 (0,000 000 001 †₂).

Alter der Tiere	Dosis bei der 1. Prüfung (Tab. 4)	2. ip. Prüfung 29 Tage nach den ersten Prüfungsdosen			Erfolg
		Gewicht in g	0,000 01	0,000 001	
junge Mäuse	0,000 000 1	8,5	†2	·	2 : 0
" "	0,000 000 1	9,5	†2	·	
" "	0,000 000 01	6	·	†2	2 : 0
" "	0,000 000 01	7,5	·	†2	
erwachsene Mäuse	0,000 000 1	21,5	†4	·	3 : 2 (1)
" "	0,000 000 1	23	lebt	·	
" "	0,000 000 1	19,5	·	lebt	
" "	0,000 000 01	19	·	†2	2 : 1
" "	0,000 000 01	20,5	·	lebt	

Die durch Fütterung mit 0,5—5,0 toter Pneumokokken immunisierten jungen Mäuse zeigten sich dagegen zum Teil noch nach mehr als 2 Monaten immun; von 7 Tieren überlebten 3, 1 starb stark verzögert, 1 einen Tag später als die Kontrolle. Hier haben die 3 überlebenden Tiere jedoch, wie schon oben hervorgehoben, bei der 1. ip. Infektion eine größere Dosis (0,000 1) virulenter Pneumokokken erhalten, wahrscheinlich ist also die verhältnismäßig lange Dauer der Immunität hierauf zurückzuführen.

5. Über Immunisierung per os von jungen Mäusen gegen Pneumokokkus II und III.

Nachdem die Versuche, mit toten Pneumokokken des Typus I per os zu immunisieren, bei jungen Mäusen ein überraschend gutes Resultat ergeben hatten, habe ich ähnliche Versuche vor allem zunächst mit Pneum. II und III sowie mit Streptokokken, später mit verschiedenen anderen Erregern ausgeführt. Positive Ergebnisse habe ich nur noch mit Pneumokokkus II erhalten. Jedoch ist hierbei folgendes zu bedenken: Nach den Erfahrungen mit parenteraler Immunisierung an alten Tieren braucht man zur Immunisierung mit Pneum. II bereits größere Dosen als mit Pneum. I; wenigstens machte *Yoshioka* gelegentlich der Immunisierung von Kaninchen zur Serumgewinnung diese Erfahrung, an Mäusen hat er keine systematischen Versuche bezüglich der günstigsten Dosierung des Pneum.-II-Impfstoffes angestellt. Zur Immunisierung von Kaninchen gegen Pneum. III waren noch größere Impfstoffmengen erforderlich, und nicht alle Tiere lieferten ein gutes Serum. Das entspricht den Erfahrungen, die im Rockefeller-Institut bei Immunisierung von Pferden

gemacht wurden; bekanntlich gelang es nur gegen Pneum. I ein hochwertiges Serum zu gewinnen. An Mäusen liegen auch mit Pneum. III keine Versuche vor; an Affen fanden *Cecil* und *Steffen*, daß sie gegen Pneum. III viel schwerer aktiv zu immunisieren waren als gegen die anderen Typen. Wir sind nun in unseren Versuchen meist nicht über die auch für Pneum. I bei kleinen Tieren benutzte Höchstdosis von insgesamt 5 ccm hinausgegangen, denn es ist außerordentlich schwer, den kleinen Tieren größere Mengen beizubringen. Daher wird man aus dem Mißlingen unserer Versuche noch nicht schließen können, daß die betreffenden Erreger junge Tiere nicht besser immunisieren als alte, sondern nur der Schluß ist erlaubt, daß die Immunisierung viel schwerer gelingt als bei Pneum. I und II. Ich beginne mit den Fütterungsversuchen mit II-Pneumokokken.

Tabelle 7. *Immunisierung alter und junger Mäuse durch Fütterung mit toten Pneumokokken des Typus II (Pneum. Ra.).*

Prüfung durch intraperitoneale Infektion 7—8 Tage nach der letzten Fütterung.

Versuch	Alter und Gewicht der Mäuse	Dauer d. Behandlung in 6 Tagen	Gesamtmenge	Prüfungszeit nach der letzten Fütterung	Zahl der Tiere	Prüfungsdosen (ccm Serumbouillonkultur) 0,000 001	0,000 0001	0,000 000 01	0,000 000 001	Erfolg
1.	2,5—3 g, 9 Tage alt, zarter Flaum	6 mal	5	n. 7 Tagen	9	lebt, lebt, lebt	†$_2$ lebt, lebt	lebt, lebt †$_{14}$ Str.!	·	9:8 (1)
	16—20 g (Kontrollen)	·	·	·	·	†$_2$	†$_2$	†$_2$	lebt	·
2.	3—3,2 g, 12 Tage alt, zarter Flaum	6 mal	0,5	n. 8 Tagen	9	†$_2$ †$_3$ lebt	†$_1$ †$_2$ } Pn. + †$_2$ ohne Pn.!	†$_2$ †$_3$ †$_7$	·	7:1 (3)
	2,8—3 g, 10 Tage alt, zarter Flaum	„	0,05	desgl.	4	·	†$_2$ †$_3$ (aufgefressen	†$_2$ †$_{11}$	·	4:0 (2)
	21—30 g	„	50	desgl.	5	†$_2$	†$_2$ †$_3$	†$_3$ lebt	·	5:1 (2)
	18—22 g	„	5	desgl.	4	·	†$_2$ lebt	†$_2$ †$_4$	·	4:1 (1)
	18—20 g (Kontrollen)	·	·	·	·	·	†$_2$	†$_2$	†$_3$	·

Der 1. Versuch in Tab. 7 zeigt, daß sich mit toten Pneum. II durch Fütterung an jungen Mäusen eine recht sichere Immunität (gegen die 100fach tödliche Dosis) erzielen läßt, wenn die größte Menge, 5 ccm in 6 Tagen, in steigenden Dosen verfüttert wird. In diesem Versuch wurden nur junge Tiere geprüft. In den folgenden Versuchen wurde für junge Tiere die 10—100 mal geringere, für alte die gleiche und die 10 mal größere Menge als im 1. Versuch angewendet. Es ergibt sich, daß in allen diesen Fällen nur eine recht unsichere Immunität erzeugt wird.

Von den 9 mit 0,5 ccm immunisierten jungen Tieren wurden 3 mit 0,000 001 geprüft; von ihnen überlebte 1, 1 starb verzögert, 1 mit den Kontrollen. Bei der nächstkleineren Dosis starben 2 Tiere mit den Kontrollen an Pneumokokken, das 3. interkurrent ohne Pneumokokken, dieses Tier ist unter der Rubrik Erfolg nicht

mitgezählt. Von den 3 mit der kleinsten Dosis, 0,000 000 01 geprüften Tieren stirbt 1 Tier um 5, 1 um 1 Tag verzögert, 1 mit den Kontrollen. Die Immunisierung mit 0,05 ccm hat ungefähr den gleichen geringen Erfolg aufzuweisen, aber auch das Ergebnis der Immunisierung von 9 erwachsenen Tieren mit 50 ccm bzw. mit 5 ccm ist nur unbedeutend besser. Von den 9 Tieren überlebten 2, je 1 von jeder Immunisierungsdosis, und 3 starben verzögert, 2 mit der größeren und 1 mit der kleineren Dosis immunisierte Tiere. Die Prüfungskultur ist zwar in dem Versuch mit den alten Tieren etwas virulenter als in dem 1. Versuch an jungen Tieren, die mit der Dosis 5 ccm immunisiert sind, denn im ersteren Versuch stirbt die mit 0,000 000 001 geprüfteKontrolle am 3.Tage, während die gleicheDosis dieKontrolle der 2.Versuchsreihe am Leben läßt, jedoch kann hier auch ein Zufall mitspielen, der in verschiedener Resistenz der Tiere begründet ist, da es sich um die erfahrungsgemäß kleinste Menge handelt,die bei Pneum.II zumTode führt und auch hier nur verzögerterTod verursacht wird. Daher läßt sich ein Vergleich zwischen dem 1. Versuch und der 2. Versuchsreihe sehr wohl durchführen, und dieser fällt entschieden zugunsten der jungen Tiere aus. Auch gegen Pneum. II lassen sich also junge Mäuse per os besser immunisieren als alte, allerdings gelingt die Immunisierung nicht mit so geringen Mengen wie bei Pneum. I. Dagegen hielt der Schutz bei den alten Tieren länger an. Bei Prüfung mit der tausendfach tödlichen Dosis 1 Monat nach der 1. Prüfung starben 3 junge Tiere mit den Kontrollen, während das eine alte Tier überlebte, die Prüfung mit der 100fach tödlichen Dosis tötete ebenfalls 3 junge Tiere mit den Kontrollen, während ein altes um 1 Tag verzögert starb, erst bei der 10fach tödlichen Dosis starb eins von 2 geprüften jungen Tieren um 1 Tag verzögert.

Tabelle 8. ***Versuch, durch Fütterung mit toten Pneumokokken des Typus III (Stamm Voigt) junge Mäuse zu immunisieren.***

Prüfung intraperitoneal 7 Tage nach der letzten Fütterung.

Versuch Nr.	Alter und Gewicht der Mäuse	Dauer der Behandlung in 6 Tagen	Gesamtmenge in ccm	Zahl der Tiere	Prüfungsdosen (ccm Serumbouillonkultur) 0,000 01	0,000 001	0,000 0001	Erfolg
1.	3,2—3,5 g, 10 Tage alt, zarter Flaum	6 mal	5	4	$†_1$ $†_1$ $†_1$ $†_1$	·	·	4:0
	20—22 g (Kontrollen)	·	·	·	$†_1$	$†_2$	·	·
2.	2,5—3,2 g, 14 Tage alt, weißes Haar	6 mal	5	4	$†_1$ $†_1$	$†_2$ $†_2$	·	4:0
	20—22 g (Kontrollen)	·	·	·	$†_2$	$†_2$	$†_2$	·

Mit toten Pneumokokken des Typus III ließ sich, wie Tab. 8 lehrt, in 2 Versuchen kein Schutz bei jungen Tieren gegen intraperitoneale Infektion erzielen, obgleich in beiden Versuchen die größte Menge 5 ccm verfüttert wurde. Ein Versuch mit Fütterung alter Tiere ist infolgedessen gar nicht angestellt worden. Dagegen wurde (Tab. 9) der Versuch gemacht, junge Tiere durch intraperitoneale Injektion toter Pneum. III zu immunisieren.

Da mehrfache intraperitoneale Injektionen an den kleinen Tieren nicht ratsam erschienen, wurde die gewählte Dosis, 0,03 ccm, auf 1 mal — im Volumen 0,1 ccm — injiziert. Der Versuch fiel negativ aus, von 7 Tieren erwies sich keins als geschützt gegen die 10—100fach tödliche

Tabelle 9. *Versuch, junge Mäuse durch intraperitoneale Impfung mit toten Pneumokokken des Typus III (Stamm Voigt) zu immunisieren.*

Prüfung intraperitoneal nach 8 Tagen.

Alter und Gewicht der Mäuse	Dosierung des Impfstoffes	Zahl der Tiere	Prüfungsdosen (ccm Serumbouillonkultur)		Erfolg
			0,000 1	0,000 01	
2,2—2,5 g, 11 Tage alt, zarter Flaum	1×0,03 ccm ip. (in 0,1 ccm Volumen)	7	$†_1$ $†_1$ $†_1$	$†_1$ $†_1$ $†_1$ $†_1$	7 : 0
17—19,5 g (Kontrollen)	•	•	$†_1$	$†_3$	•

Dosis. Unsere Mißerfolge sind vielleicht mit bedingt dadurch, daß der Pneum.-III-Stamm, der zu den Versuchen benutzt wurde, wie aus den Virulenzkontrollen in den Tab. 8 und 9 hervorgeht, innerhalb kurzer Zeit sehr bedeutende Virulenzschwankungen aufwies. Jedoch sprechen alle bisher vorliegenden Versuche dafür, daß es besonders schwierig ist, Immunität gegen diesen Pneumokokkentyp zu erzeugen. Zu der Tab. 9 ist nachzutragen, daß von den 2 Müttern der 7 geprüften Tiere sich eine dadurch infizierte, daß sie ein Junges nach der Erkrankung angefressen hatte, diese Mutter starb 3 Tage später an Pneumokokkensepsis

6. *Immunisierungs-Versuche per os mit Streptokokken.*

Gegen Streptokokken eine Immunität zu erzeugen, ist nach den Erfahrungen *Killians* mit parenteraler Immunisierung erwachsener Mäuse bedeutend schwieriger als bei Pneumokokkus I. Eine Immunisierung an einem Tage schützte nur ganz ausnahmsweise gegen ganz kleine Prüfungsdosen, zur Erzielung einer guten Immunität mußte das Antigen mehrmals in Intervallen von 6—7 Tagen eingeführt werden. Dann waren allerdings auch kleine Dosen recht wirksam. Da in den folgenden Versuchen an 7 Tieren nur eine 6 Tage lang durchgeführte tägliche Fütterung versucht wurde, so war es von vornherein zweifelhaft, ob hierbei der Notwendigkeit eines Intervalles zwischen den einzelnen Impfungen genügend Rechnung getragen sei. Als Impfstoffdosis wurde wie bei Pneum. III nur die große Dosis 5,0 ccm gewählt. Geprüft wurde die Immunität nach 14 Tagen, zu welcher Zeit nach *Killian* bedeutende Immunität nach Abschluß einer erfolgreichen Impfung vorhanden zu sein pflegt.

Wie Tab. 10 zeigt, war der Erfolg jedoch völlig negativ; es starben sogar 2 Tiere, die mit einer für die (erwachsene) Kontrollmaus untertödlichen Dosis geprüft waren. Durch nur 1 Woche lang fortgesetzte Fütterung mit toten Streptokokken läßt sich an jungen Tieren also keine Immunität erzeugen.

Tabelle 10. *Versuch, durch Fütterung mit abgetöteten Streptokokken (Stamm Aronson) junge Mäuse zu immunisieren.*

Prüfung intraperitoneal nach der letzten Fütterung.

Alter und Gewicht der Tiere	Dauer der Behandlung in 6 Tagen	Gesamtmenge in ccm	Gewicht bei der Prüfung in g	Zahl der Tiere	Prüfungsdosis (ccm Ser.-Bouill.-Kult.) 0,000 0001	0,000 000 01	0,000 000 001	0,000 000 0001	Erfolg
2,7—3,5 g, 10 Tage alt, zarter Flaum	6 mal	5	4—5,2	4	·	·	†1 †2	†2 †2	4:0
3,5—4 g, 12 Tage alt, weißes Haar	desgl.	5	7,5—8	3	†2	†2 †2	·	·	3:0
Kontrollen	·	·	19,5—22	·	·	†2	†2	lebt	·

Hier seien gleich noch einige Versuche mitgeteilt (Tab. 11), in denen junge Mäuse mit lebenden Streptokokken gefüttert und die überlebenden Tiere auf Immunität geprüft wurden.

Tabelle 11. *Fütterung junger Mäuse mit lebenden Streptokokken (Stamm Aronson) und Prüfung der Immunität durch intraperitoneale Infektion an den überlebenden Tieren 3 Wochen bzw. 10 Tage nach der letzten Fütterung.*

Alter und Gewicht der Mäuse	Wie oft gefüttert?	Gefütterte Mengen in Tropfen	Anzahl der Tiere	Infektion durch Fütterung	Prüfung der Überlebenden: Prüfungstermin nach der letzten Fütterung	Gewicht bei der Prüfung in g	Anzahl d. Tiere	Prüfungsdosen (Serumbouillonkultur) 0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001	[illegible]
2,2—2,5 g, 11 Tage alt	1×	1	4	4 leben	nach 3 Wochen	3,5—4	4	†1 †1 †2 †2	·	·	·	[illegible]
5 g, 8 Tage alt	1×	1	1	1 lebt	„	11	1	†1	·	·	·	[illegible]
Kontrollen	·	·	·	·	·	15—20	·	1	†2	†2	·	
2,8—3,2 g, 8 Tage alt	2× (1.u.4.Tag)	1 u. 2	7	†1 †2 †5 4 leben	nach 10 Tagen	nicht notiert	4	·	†2 †2 †2 †2	·	·	[illegible]
2,2—2,5 g, 11 Tage alt, sehr schwächl.	desgl.	„	3	†1 †2 †4	„	„	0	·	·	·	·	
Kontrollen	·	·	·	·	·	15—20	·	·	·	†2	†2	

Ein Teil der Tiere erhielt 1 Tropfen, ein anderer 1 mal 1 Tropfen und nach 3 Tagen 2 Tropfen lebender Streptokokken (Stamm Aronson) per os. Wie aus der Tab. 11 ersichtlich ist, starben von den 7 zweimal gefütterten 2 an Streptokokken, ein 3. Tier konnte nicht seziert werden, da es zerfressen aufgefunden wurde, 4 Mäuse überlebten. Von den 8 nur 1 mal mit 1 Tropfen Kultur gefütterten Mäusen starben 3, und 5 überlebten, doch handelt es sich bei den gestorbenenen Tieren hier durchweg um

besonders schwächliche, schlecht ernährte Exemplare, denen die Mutter vorzeitig gestorben war, und die infolgedessen einer anderen Mutter zugesetzt waren. *Bei der Sektion dieser Tiere ließ sich in 1 Falle, bei dem am 4. Tage gestorbenen Tier eine Veränderung der Streptokokken nachweisen, die Keime fanden sich nur in der Milz, nicht im Blut, sie waren nicht hämolytisch und wurden nicht durch das für den Ausgangsstamm passende Serum agglutiniert.* Das am 2. Tage gestorbene Tier zeigte typische, gut agglutinierende Streptokokken in Blut und Milz, das am 1. Tage gestorbene Tier war zerfressen, so daß es nicht seziert werden konnte. Erwähnt sei noch, daß die jungen Tiere bei der Prüfung sämtlich über 3 g wogen.

Wir finden somit wie bei Pneumokokkus I, daß der jugendliche Organismus nicht nur der weniger empfänglichen Meerschweinchen, sondern auch der hochempfänglichen Maus den Streptokokkus Aronson beim Durchtritt durch die Darmschleimhaut in den Organismus zu verändern vermag. Wir geben für den Mißerfolg unserer Versuche, mit toten Streptokokken zu immunisieren, zunächst in erster Linie dem Umstande schuld, daß wir nicht die Impfung in Intervallen angewendet haben, die nach den letzten Versuchen von *Killian* eine wesentliche Bedingung für die Immunisierung mit diesem Erreger ist. Übrigens hat auch die Fütterung mit den kleinen Dosen lebender Erreger in Tab. 11, trotzdem ein recht großer Prozentsatz der gefütterten Tiere an der Infektion einging, nicht zu einer nachweisbaren Immunität der überlebenden Tiere geführt.

Werfen wir einen Rückblick auf die Versuche, mit Streptokokken und Pneumokokken junge Mäuse zu immunisieren, wobei hauptsächlich tote Kulturen und Fütterung angewandt wurden, so gelang es, für Pneumokokkus I und II den deutlichen Nachweis zu führen, daß junge Mäuse sich auf diesem Wege besser als alte immunisieren lassen, während bei Streptokokken und Pneumokokkus III durch unsere Versuchsanordnung der Nachweis nicht erbracht werden konnte.

Schlußsätze.

1. Ganz junge Meerschweinchen sind im Gegensatz zu alten hochempfänglich für parenterale (intraperitoneale) Infektion mit Pneumokokkus I; anscheinend lassen sie sich zuweilen auch durch einmalige Fütterung mit Streptokokken und Pneumokokken tödlich infizieren.

2. Junge Mäuse lassen sich mit Pneum. I per os anscheinend nicht leichter infizieren als erwachsene Tiere, dagegen gelingt bei ihnen im Gegensatz zu erwachsenen die Immunisierung durch Fütterung mit abgetöteten Pneumokokken recht gut.

3. Durch wiederholte Inhalation genügend großer Mengen von toten Pneumokokken Typ I konnten wir sowohl junge wie alte Mäuse mindestens gegen die 100fach tödliche Dosis ziemlich regelmäßig schützen.

4. Auch bei Typ II gelang die Immunisierung mit toten Pneumokokken per os bei jungen Mäusen weit besser als bei alten, während entsprechende Immunisierungsversuche mit Pneumokokken Typ III und Streptokokken (Aronson) negativ ausfielen; gegen diese Stämme lassen sich Mäuse aber auch parenteral weit schwieriger immunisieren.

Literaturverzeichnis.

Eguchi, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**, 239. — *Killian*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 262 u. 279; **103**, 607. — *Lange*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 224. — *Lange* und *Keschischian*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 569. — *Lange* und *Nowosselski*, ebenda, **104**, 648. — *Neufeld*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1 und Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 471. — *Reinhardt*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 27. — *Stillman*, Journ. of exp. med. **40**, 567. — *Yoshioka*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 386.

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin. Abteilung: Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Versuche über Infektion und Immunisierung per os an jungen und alten Mäusen und Meerschweinchen mit Rotlauf, Mäusetyphus, Typhus und Ruhr.

Von

Prof. Dr. **Ch. Eguchi,** Dairen.

In vorhergehenden Arbeiten ist gezeigt worden, daß sich junge Tiere zuweilen im Gegensatz zu erwachenen auf natürlichen Wegen leicht infizieren, in anderen Fällen immunisieren lassen. So sind junge Mäuse mit Trypanosomen sowie Mäusetyphusbacillen, junge Meerschweinchen mit Mäusetyphusbacillen, durch Fütterung leichter zu infizieren, als alte Tiere. Die Immunisierung per os mit abgetöteten Pneumokokken des Typus I und II gelang bei jungen Mäusen weit besser als bei alten, während Immunisierung durch Inhalation abgetöteter Pneumokokken vom Typus I sowohl bei jungen wie alten Tieren guten Erfolg hatte.

Im folgenden sollen eine Anzahl weiterer, *zum großen Teil allerdings negativ ausgefallener* Versuche mitgeteilt werden, in denen ich junge und alte Individuen mit verschiedenen Erregern teils bezüglich der Empfänglichkeit für die Infektion auf natürlichem Wege, teils bezüglich der Immunisierung per os prüfte.

Fütterungsversuche mit Rotlaufbacillen an jungen Meerschweinchen.

Die hohe Resistenz von erwachsenen Meerschweinchen gegen subcutane und ip. Infektion mit Rotlaufbacillen ist bekannt. *Preiß* zählt im Handbuch von *Kolle Wassermann* die Meerschweinchen unter den für Infektion mit Rotlaufbacillen unempfänglichen Tieren auf. Es erschien nun von Interesse, zu erfahren, ob vielleicht ähnlich wie bei Mäusetyphus junge Tiere per os sich leichter infizieren lassen.

Tabelle 1. *Fütterung junger Meerschweinchen mit Rotlaufbacillen* (*Stamm Barby*).

Alter und Gewicht der Tiere	Verfütterte Menge	Zahl der Tiere	Erfolg
2 Tage alt, 72—80 g	1 Tropfen Serumbouillonkultur	3	†$_{14}$ 2 leben
2 „ „, 95—98 g	1 Tropfen Serumbouillonkultur	2	2 leben

In Tab. 1 sind 3 Meerschweinchen mit 1 Tropfen, 2 Meerschweinchen mit 10 Tropfen Serumbouillon des für Mäuse hochvirulenten Rotlaufstammes Barby gefüttert worden. Alle 5 Tiere wogen unter 100 g und waren 2 Tage alt. Sie wurden $1^1/_2$ Monate beobachtet. 1 Tier von den 3 mit 1 Tropfen gefütterten erkrankte und starb am 14. Tage an Rotlaufbacillensepticämie. Die mit der großen Dosis, 10 Tropfen, gefütterten Tiere blieben am Leben.

Hiernach zeigen also junge Meerschweinchen eine gewisse Empfänglichkeit für Fütterungsinfektion mit Rotlaufbacillen, wenn auch in viel geringerem Grade als für Mäusetyphus. Ob sie auch parenteral leicht empfänglich sind, wurde bisher nicht untersucht.

Immunisierungsversuche durch Fütterung mit Rotlaufbacillen an jungen Mäusen.

Ich lasse nun entsprechende Versuche an jungen Mäusen folgen. Dabei wurde außer der Empfänglichkeit für die Fütterung auch die Immunisierung auf diesem Wege geprüft, um etwaige Unterschiede gegenüber dem Verhalten erwachsener Tiere auch in dieser Beziehung festzustellen.

Tabelle 2.

Fütterung junger und alter Mäuse mit lebenden Rotlaufbacillen (Stamm Barby) und Prüfung der überlebenden auf Immunität gegenüber intraperitonealer Infektion

Alter und Gewicht	Gefütterte Mengen in Ösen	Datum der Fütterung	Anzahl der Tiere	Angehen der Infektion	Kontaktinfektion der Mutter	Prüfungstermin	Gewicht bei der Prüfung in g	Anzahl der Tiere	0,000001	0,0000001	0,00000001
2,5–2,7 g, 13 Tage alt, weiße Haare	0,1	2. X.	4	$\dagger_3$ angefr. $\dagger_5$, 2 leben	$\dagger_9$	11. XI. nach 40 Tagen	7	2	$\dagger_2$ $\dagger_3$	·	·
2,2 g, 8 Tage alt, zarter Flaum	„	„	2	$\dagger_3$, eine lebt	lebt	„	7	1	$\dagger_4$	·	·
2,8–3,2 g, 13 Tage alt, zarte weiße Haare	0,01	15. X.	6	$\dagger_{19}$, angefr. 5 leben	„	11. XI. nach 27 Tagen	5,5–6,5	5	$\dagger_2\dagger_2\dagger_3\dagger_4\dagger_5$	·	·
17–21 g	0,1	„	6	$\dagger_4\dagger_4\dagger_5$, 3 leben	„	„	19–22	3	$\dagger_3$ $\dagger_3$ $\dagger_4$	·	·
17–22 g (Kontrollen)	·	·	·	·	·	11. XI.	17–22	·	$\dagger_3$	$\dagger_3$	†

Es wurden je 6 junge Mäuse mit 0,1 und 0,01 und 6 alte Mäuse mit 0,1 Öse einer Löffler-Serumkultur gefüttert. Der Prüfungstermin auf Immunität war für die mit 0,1 Öse gefütterten jungen Tiere nach 40, für die mit 0,01 gefütterten und die mit 0,1 Öse gefütterten alten Tiere 27 Tage nach der Fütterung. Die einmalige Fütterung mit der Dosis 0,1 ergab bei alten und jungen Tieren gleichermaßen 50% Todesfälle, während von 6 mit 0,01 gefütterten jungen Tieren nur eins nach 19 Tagen stirbt, ohne daß hier der Nachweis der Bacillen geführt werden

konnte, da das Tier angefressen vorgefunden wurde. Eine größere Empfänglichkeit der jungen Tiere läßt sich hieraus also nicht entnehmen, andererseits ist weder bei alten noch bei jungen Tieren eine erhebliche Verlängerung der Inkubation bei Fütterung im Vergleich mit der parenteralen Infektion nachzuweisen.

Die Prüfung der Immunität, die mit der mindestens 100fach tödlichen Dosis vorgenommen wurde, ergab nur geringe Verzögerungen des Todes um 1—2 Tage bei einigen Tieren, die aber angesichts der verhältnismäßig starken Infektion bei dem prompten Tode der Kontrollen doch ins Gewicht fallen.

Hiernach konnte ich wenigstens gegenüber der 100fach tödlichen Dosis weder bei jungen noch bei alten Mäusen, die eine Fütterung mit lebenden Rotlaufbacillen überlebt hatten, eine nennenswerte Immunität bei ip. Nachprüfung nachweisen. Von Versuchen, durch Anwendung einer kleineren an der Grenze der Wirksamkeit stehenden Infektionsdosis schwächere Grade von Immunität festzustellen, haben wir abgesehen, da die tödliche Dosis unserer Kultur in verschiedenen Versuchen erheblich schwankt.

In ausgedehnten Versuchen, die Dr. Tani in unserem Laboratorium ausgeführt hat, ergab auch parenterale (meist intraperitoneale) Vorbehandlung von Mäusen mit abgetöteten, hochvirulenten Rotlaufbacillen nach den bei Strepto- und Pneumokokken bewährten Verfahren trotz vielfacher Variation der Dosen und Intervalle fast nur negative Resultate; ein einziges Tier überlebte die Infektion mit einer an der Grenze der Wirksamkeit stehenden Dosis, einige andere starben verzögert. Auch bei den von *Ruppel* und *Ornstein* neuerdings mitgeteilten Erfolgen, mit einem auf elektroosmotischem Wege gewonnenen Impfstoff wurde ein Schutz nur gegen die kleinste tödliche Dosis erzielt. Es scheint also, daß sich Mäuse gegen Rotlauf mit abgetöteten Bakterien nur schwer schützen lassen.

Versuche, junge Mäuse mit Mäusetyphusbacillen per os zu immunisieren.

Seit *Löfflers* Versuchen ist bekannt, daß eine Immunisierung mit Mäusetyphusbacillen per os an erwachsenen Mäusen gelingt. (Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *Neufeld*.) Die Immunisierung muß aber, wenn eine starke Immunität erreicht werden soll, mit so großen Dosen vor sich gehen, daß ein großer Teil der Tiere infolge der Aufnahme des endotoxinreichen Materiales an der Immunisierung zugrunde geht. Da junge Mäuse bereits durch kleinere Mengen von Mäusetyphusbacillen per os infiziert werden können, als alte, so hoffte ich, daß auch die Immunisierung durch kleinere, vielleicht noch ungiftige Mengen gelingen werde. Ich hatte aber bei den angewandten verfütterten Impfstoffmengen, die allerdings ohne Tierverluste abliefen, keinen Erfolg.

Ein erster Versuch mit 1 Stunde auf 60° erhitzten Mäusetyphusbacillen (Stamm Ellinger) ergab, daß diese Zeit zur Abtötung dichter Aufschwemmungen nicht genügt. Sämtliche jungen Mäuse (3,2—3,5 g), die 2mal in Abständen von

5 Tagen je 2 Tropfen der so behandelten Aufschwemmung per os erhalten hatten, starben, in 9—12 Tagen an Mäusetyphus, auch die beiden Mütter, die sich durch Anfressen der jungen infiziert hatten (in 11—14 Tagen). In den folgenden Versuchen wurde daher eine 2stündige Erhitzung der Agarabschwemmungen vorgenommen.

Tabelle 3. ***Versuch durch Fütterung mit toten Mäusetyphusbacillen, junge Mäuse gegen intraperitoneale Infektion zu immunisieren.***

Alter und Gewicht der Tiere	Fütterungszeiten und verfütterte Menge	Zahl der Tiere	Prüfungszeit	Prüfungsdosen (in Ösen)		
				0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
2,7 g, weiße Haare, 13 Tage alt	1. Tag: 2 Tropfen = 0,2 Ösen 2. Tag: 3 Tropfen = 0,3 Ösen	5	nach 7 Tagen	$†_3 †_4 †_4 †_5 †_5$	·	·
Kontrollen 19—23 g	·	3	·	$†_4$	$†_6$	$†_7$
2,8—3,2 g, 9 Tage alt, zarter Flaum	1. Tag: 0,1, 3. Tag: 0,15, 5. Tag: 0,2, 7. Tag: 0,25, 9. Tag: 0,3 Ösen	6	nach 7 Tagen	$†_3 †_4 †_5$	$†_1 †_4 †_7$	·
Kontrollen 15—20 g	·	3	·	$†_6$	$†_9$	$†_4$

Für die Dosierung ist zu bemerken, daß meine Öse 3 mg faßte. In den ersten in Tab. 3 wiedergegebenen Versuchsreihen wurden 2 mal in Abständen von 5 Tagen, das erste Mal mit 2, das zweite Mal mit 3 Tropfen — im ganzen = $^1/_2$ Öse Agarkultur — gefüttert: in der 2. Versuchsreihe wurden jeden 2. Tag steigende Dosen gegeben, so daß in 5 Malen im ganzen 1 Öse verfüttert war. Beide Serien hatten wie gesagt keine Tierverluste durch die Impfung, erwiesen sich aber bei Prüfung 7 Tage nach der letzten Fütterung nicht immun gegen Dosen von $^1/_{10}$ Millionstel und $^1/_{100}$ Millionstel Öse ip.

Versuche, junge Mäuse per os mit Typhusbacillen zu immunisieren.

Auch für Typhusbacillen gilt nach den Versuchen mit parenteraler Immunisierung (von *Weber* an Meerschweinchen, von *Tsunekawa* an Mäusen), daß größere Dosen als bei Pneumokokken zur Erzielung einer Immunität nötig sind, jedoch gelingt die Immunisierung ziemlich leicht durch einmalige ip. Injektion. Beim Meerschweinchen tritt die Immunität langsamer ein, hält aber andererseits auch länger an, als bei der Maus. Die Versuche von *Tsunekawa* und von *Adler*, an Mäusen durch Verfütterung von toten oder lebenden Typhusbacillen eine Immunität zu erzeugen, schlugen fehl, trotzdem in einem Versuch (*Adler*) annähernd

7 Ösen verfüttert waren. Dagegen berichtet *Ornstein*, daß er durch Fütterung von *Meerschweinchen* mit großen Mengen von Typhusbacillen, wobei die Immunisierung 4—6 Wochen lang fortgesetzt wurde, aktive Immunität (ohne Agglutinin oder Lysingehalt des Serums) erreicht habe.

Ich habe wiederum zunächst geprüft, ob sich an jungen Mäusen durch Fütterung in kürzerer Zeit und bei Verabfolgung mittlerer Impfstoffmengen Immunität erzielen läßt; in einem weiteren Versuch, der aber ebenfalls negativ ausfiel, sind auch größere Mengen Typhusbacillen verfüttert worden, die erhebliche Impfverluste zur Folge hatten.

Tabelle 4. *Versuch, junge Mäuse durch Fütterung mit bei 60° 1 Stunde abgetöteten Typhusbacillen zu immunisieren.*

Alter und Gewicht der Tiere	Dosen, die täglich verfüttert werden	Impfverluste	Gewicht bei der Prüfung g	Zeit der Prüfung	Zahl der überlebenden Tiere	Nachprüfung mit: 1/2 Öse	1/5 Öse	1/10 Öse
2,5—3,5 g. 10 Tage alt. zarter Flaum	0,1; 0;15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,4; 0,45; 0,5; 0,75. Zus. = 3 Ösen in 9 Tg.	1 (aufgefressen)	5—5,5	nach 7 Tagen	6	†₁ †₁ †₁	†₁ †₁ †₁	·
Kontrollen 18—21,5 g	·	·	18—21,5	·	3	†₁	†₁	†₁
2,8—3,2 g. 11 Tage alt. zarter Flaum	0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,5; 0,5; 0,6; 0,6; 0,6; 0,6; 0,7; 1,0; 1,0 = 9,6 Ösen in 13 Tagen	3	5,5—6,5	nach 6 Tagen	3	†₁	†₁	†₁
Kontrollen 7—8 g	·	·	7—8	·	3	†₁	†₁	†₁

In Tab. 4 erhielten 7 junge Mäuse 3 Ösen in 9, 6 Mäuse 6,9 Ösen in 13 Tagen durch tägliche Verfütterung steigender Mengen 1 Stunde bei 60° abgetöteter Typhusbacillen eingeflößt. Von der 1. Serie starb 1, von der 2. starben 3 Tiere (2 am 4. und 1 am 5. Tage), so daß wohl hiermit die Grenze der Toleranz der jungen Tiere für das Typhusendotoxin erreicht ist. Die gestorbenen Tiere enthielten keine lebenden Typhusbacillen. Als Kontrollen sind für die 1. Serie alte, für die 2. Serie junge Tiere benutzt worden. Die Grenze der Virulenz wurde dabei nicht festgestellt, doch war der Stamm für erwachsene Tiere nicht wesentlich virulenter als mit 1/10 Öse, da in einem anderen Versuch diese Dosis erst in 2 Tagen tötete, für junge Tiere scheint unser Typhusstamm nach Tab. 5 eine etwas höhere Pathogenität zu besitzen.

Ein ebenso negatives Ergebnis hatte ein Versuch, junge Mäuse mit lebenden Typhusbacillen per os zu immunisieren. Hier wurde allerdings nur die kleine Dosis $^1/_{10}$ Öse einmalig verfüttert, eine Dosis, die zwar keine Tierverluste, aber auch keine Immunität hervorrief. Der Versuch ist in Tab. 5 wiedergegeben.

Tabelle 5. *Fütterung junger Mäuse mit lebenden Typhusbacillen und intraperitoneale Prüfung auf Immunität nach 7 Tagen.*

Alter und Gewicht der Mäuse	Gefütterte Menge in Ösen	Anzahl der Tiere	Tier-verluste	Intraperitoneale Prüfung mit $^1/_5$ Öse	$^1/_{10}$ Öse	$^1/_{20}$ Öse
2,3 g, 10 Tage alt, zarter Flaum	1 mal $^1/_{10}$	6	0	$†_1 †_1 †_1 †_1 †_1 †_1$	·	·
Kontrollen 7,5—10 g	·	·	·	$†_1$	$†_1$	$†_1$

Hiernach haben wir, wenigstens gegenüber der angewandten ziemlich starken Infektion, durch Fütterung mit toten oder lebenden Typhusbacillen keinen Schutz erzielt.

Immunisierungsversuche per os mit Shigabacillen an jungen Mäusen.

In einem 1. Versuch wurden 6 junge Mäuse 7 Tage lang täglich mit steigenden Dosen einer Shiga-Agarkultur, insgesamt 3 Ösen, gefüttert, im 2. Versuch 5 Tiere 12 Tage lang mit insgesamt 6,9 Ösen. Die große Dosis ergab 2 Todesfälle infolge der Impfung, die kleinere keine Tierverluste. Die Bacillen wurden also ungefähr in der gleichen Menge per os vertragen wie die Typhusbacillen. Bei der Prüfung 7 Tage nach Abschluß der Fütterung dienten im 1. Versuch alte im 2. Versuch junge Tiere als Kontrollen.

Die Prüfungskultur war ziemlich virulent: $^1/_{16}$ und $^1/_{32}$ Öse tötete im 2. Versuche die jungen Kontrollen nach 48 Stunden, $^1/_8$ und $^1/_4$ Öse in beiden Versuchen in 24 Stunden. Von den mit 3 Ösen gefütterten Tieren des 1. Versuches wurden je 2 mit $^1/_2$, $^1/_4$ und $^1/_8$ Öse geprüft und zeigten eine gewisse Immunität insofern, als die beiden mit der Dosis $^1/_8$ und 1 von den mit $^1/_4$ Öse geprüften Tieren erst am 4. Tage eingingen, also mit einer Verzögerung von 3 Tagen. Dagegen starben die 3 Tiere des 2. Versuches, die die Fütterung mit der großen Dosis überlebt hatten, und von denen je 1 mit $^1/_4$, $^1/_8$ und $^1/_{16}$ Öse geprüft wurde, in 24 Stunden. Hier hatte also eine kleinere Dosis eine bessere Immunisierung ergeben. Ein Vergleich mit alten Tieren wurde in diesem Falle nicht durchgeführt.

In einem 3. Versuch wurden steigende Dosen *lebender* Shigabacillen in Intervallen von 2 Tagen, in 5 Tagen im ganzen $^7/_8$ Ösen an 12 junge Mäuse verfüttert. Dabei ging $^1/_4$ der Tiere an der Infektion zugrunde. Trotzdem ergab die Prüfung der überlebenden Tiere durch ip. Infektion nach 7 Tagen keine Immunität. Je 3 mit 1, $^1/_2$ und $^1/_4$ Ösen geprüfte Tiere starben wie die Kontrollen in 24 Stunden. Dabei war die Virulenz des Shigastammes geringer als in den obenerwähnten Versuchen, da die mit $^1/_8$ Öse infizierte Kontrolle erst nach 48 Stunden der Infektion erlag. In diesen Versuchen hat also nur eine mittlere Dosis abgetöteter

Kultur einen gewissen Erfolg ergeben, während nach Vorbehandlung mit großen Dosen abgetöteter sowie nach Verfütterung lebender Kultur eine Immunität nicht nachweisbar war.

Schlußsätze.

Auf Grund früherer Beobachtungen, wonach junge Tiere in manchen Fällen weit leichter als erwachsene für die Infektion, in anderen Fällen für die Immunisierung per os empfänglich sind, wurden entsprechende Versuche mit einer Anzahl anderer Erreger ausgeführt.

1. Während Rotlaufbacillen, nach Angabe anderer Autoren, für alte Meerschweinchen nicht pathogen sind, erwiesen sich ganz junge Tiere in gewissem Grade empfänglich für die Infektion per os; von 5 gefütterten Tieren erlag eines, das 1 Tropfen Bouillonkultur erhalten hatte, einer subakuten Infektion.

2. Junge Mäuse zeigten sich gegen die Fütterung mit Rotlaufbacillen nicht in stärkerem Grade empfänglich wie alte. Die überlebenden Tiere zeigten keine erhebliche Immunität gegen ip. Nachprüfung.

3. Versuche, junge Mäuse per os mit abgetöteten Mäusetyphus-, abgetöteter und lebender Typhuskultur zu immunisieren, fielen fast völlig negativ aus; nur ein Versuch mit toten Shigabacillen ergab eine geringe Immunität, die sich in Verzögerung des Todes einiger Tiere äußerte. Bei Mäusetyphus und Typhus blieben auch große Bacillenmengen, deren Verfütterung den Tod eines großen Teils der Versuchstiere ergab, ohne Erfolg.

Literaturverzeichnis.

Adler, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**, 250. — *Neufeld*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 466. — *Ornstein*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, 52. — *Preisz*, Kolle-Wassermann 2. Aufl. — *Tsunekawa*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 649. — *Ruppel* und *Ornstein*, ebenda **99**, 101. — *Weber*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **84**, 425.

(Aus dem Hygienischen Laboratorium des Medizinischen Instituts in Petrograd [Vorstand: Prof. *G. W. Chlopin*] und aus dem Kreislaboratorium der Kirghischen Republik in Orenburg.)

Zur Frage der Abwässerreinigung mittels des „aktivierten Schlammes".

Von

Prof. Dr. **L. Horowitz-Wlassowa** (z. Zt. Orenburg).

Diese Arbeit gibt die Zusammenfassung der Untersuchungen, die wir 1917—1922 in Petersburg ausgeführt haben, um die Natur der Vorgänge die sich bei der Anwendung der neuen amerikanischen Methode der Abwässerreinigung abspielen — zu erörtern. Das Verfahren der Abwässerreinigung mittels des „aktivierten Schlammes" ist bekanntlich von den amerikanischen Forschern *Fowler*, *Ardern* und *Lockett*[1]) ausgearbeitet — auf Grund der Beobachtungen von *Clarke* und *Degage*[2, 3]) die mittels der intensiven Aeration der Abwässer deren rasche Klärung erzielen konnten. Die Untersuchungen von *Ardern* und *Lockett* zeigten, daß bei der weiteren Anwendung des Schlammes, der nach der Klärung des Abwassers und dessen Abgießen am Boden des Behälters bleibt, resp. bei der Einführung in den Behälter der zweiten, dritten usw. Abwässerportion — der zur Klärung und völliger Nitrifikation nötige Zeitraum immer kürzer wird, so daß es schließlich gelingt, während 4—6 Stunden bis 90—92% organischer Stoffe zu zerstören und bis 90—92% von Ammoniak in Nitrate zu verwandeln. Der Schlamm, der diese merkwürdige Eigenschaft erworben hat, wird mit dem Namen „der aktivierte Schlamm" bezeichnet.

Diese Angaben wurden von verschiedenen Forschern, wie *Bartow* und *Mohlmann* in Illinois[4]), *Duckworthy* und *Melling* in Salford[5]), *Hattan* in Milwaukee[6]), *Pratt* und *Raskoniett*[7]) in Cleveland, *Stroganow*[8, 9]) in Moskau nachgeprüft und völlig bestätigt. In amerikanischen Staaten wird dieses Verfahren bereits in größerem Maßstabe angewendet — schon seit 10 Jahre reinigen die Städte Milwaukee, Cleveland u. a. ihre Abwässer auf diese Weise. In Europa dagegen wird diesem Verfahren unseres Wissens nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt. Was aber die theoretischen Grundlagen dieses Verfahrens anbetrifft, sind sie weniger ausgearbeitet als die praktische Seite, und demnach hatten unsere Untersuchungen zum Zweck, diese Lücke auszufüllen.

Aus den Angaben der amerikanischen Verfasser ist es ohne weiteres klar, daß es sich um eine eigenartige Methode der *biologischen* Abwässerreinigung handelt, und daß die verschiedenen Vorgänge, die sich dabei abspielen, in zwei Kategorien eingeteilt werden können: 1. physikochemische, wie Sedimentierung, Klärung, Entfärbung usw., 2. biologische, wie Spaltung der Proteinstoffe, die meistens gleichzeitig mit den ersten verläuft und die später eintretende Nitrifikation u. a.

Um alle Phasen der Reinigung womöglich eingehend zu studieren, haben wir den Versuch in folgender Weise angestellt. Da typische Stadtabwässer uns nicht zur Verfügung standen (Petersburg besitzt bekanntlich bis jetzt keine echte Kanalisation), haben wir Abwässer angewendet, die aus Hausabwässern mit Zusatz von Harn, Kot, Nahrungsresten, Seife usw. zusammengesetzt waren. Diese Flüssigkeit, die bei der Analyse eine größere Konzentration als die Mehrzahl der typischen Stadtabwässer aufwies, war schmutzigbraun, hatte einen unangenehmen Modergeruch und war so trübe, daß ihre Durchsichtigkeit nach *Snellen* von 2 ccm, nach der Filtration von 3 ccm war. Die Reaktion mit Lakmuspapier ist schwach alkalisch; die qualitativen Reaktionen der Flüssigkeit weisen Cl, SO_3, NH_3, FeO auf, während die Reaktionen auf N_2O_3, N_2O_5, CaO sich als negativ erweisen.

Anstatt des Schlammes nehmen wir den Gartenboden, der sich schon in Versuchen von *Stroganow* als gut geeignet zu diesem Zweck erwiesen hat. Das Filtrat des 2tägigen 10 proz. Wasserextraktes dieses Bodens weist Cl, SO_3, FeO, CaO und Spuren von N_2O_5 auf; die Reaktionen auf NH_3 und N_2O_3 dagegen bleiben negativ.

4 l dieser Abwässer mit Zusatz von 250 g des Bodens werden in eine große Glasflasche eingeführt und die Flasche mittels des Glasröhrchens und des Schlauches mit der Wasserpumpe verbunden, die ununterbrochen Tag und Nacht Luft durch die ganze Abwässersäule durchsaugt. Eine andere in derselben Weise angefertigte Probe bleibt ohne Lüftung als Kontrollprobe. Es sei hier betont, daß die Temperaturverhältnisse recht ungünstig waren, da diese Versuche im Winter 1921 angestellt wurden, wenn die Temperatur in unserem nie geheizten Laboratorium bis 3° sank, so daß alle biologische Vorgänge in ganz ungewöhnlicher Weise verlangsamt wurden. Im Januar und Februar war die Temperatur der Luft im Laboratorium 5°, im April 8°, und erst im Mai stieg sie bis 18°. Erst dann ließ sich die Nitrifikation nachweisen. Die folgende Tabelle ergibt die Resultate der zahlreichen Bestimmungen, die wir unterdessen ausgeführt haben.

Die Bestimmungen nach *Kübel-Tiemann*, *Schultze*, *Bonjean* wurden in der üblichen Weise ausgeführt, das freie NH_3 wurde durch Destillation in $^n/_{10}$ H_2SO_4 oder in destilliertes Wasser mit der nachfolgenden Bestimmung nach *Nessler* bestimmt, das NH_3 der Salze — durch Destillation

7*

nach dem Zusatz von MgO, das NH_3 der Proteinstoffe — nach *Wanklyn* und *Chapman*, der Gesamtstickstoff — nach *Kjeeldhal*, Cl — nach *Volhardt* oder nach der Wagemethode, ebenso wie CaO und MgO, die Härte — nach *Clarke*, P_2O_5 — nach *Neumann*, N_2O_3 — colorimetrisch nach *Griess*, N_2O_5 — nach *Noll*.

Soviel über die Methodik.

Tabelle 1.

Art der Bestimmung	Datum	Kontrollprobe	Versuchsprobe
Farbe	24. I.	schmutzigbraun	hellgelblich
Geruch	24. I.	Modergeruch	ohne
	März	Faul- u. H_2S-Geruch	ohne
Durchsichtigkeit	24. I.	2 ccm nach Snellen	13 ccm
Alkalinität (mit Methyl-	10. XI.	4 ccm	40 ccm
orange als Indicator)	24. I.	40 ccm N H_2SO_4	30 ccm N H_2SO_4
	17. XI.	45	36
	25. XI.	56	44
	8. III.	69	45
	5. IV.	72	39
	26. V.		1
Fester Rückstand	21. I.	4840 mg	2798 mg
Verlust bei der Glühung . . .	21. I.	1666	1372
Asche	21. I.	3174	1426
Oxydierbarkeit n. Kübel-Tiemann	21. XII.		240 mg O
	2. I.		400,0
	10. I.	331,2 mg O	352,8
	3. II.		307,2
	11. IV.	825,6	295,2
Oxydierbarkeit nach Schultze. .	21. XII.		419,2
	10. I.	442,4	334,0
	4. II.		307,2
	12. IV.	484,8	237,6
Fowlersche 3-Minutenprobe . .	21. XII.		103,7
	10. I.	70,0	62,5
	2. II.	40,0	0
	10. IV.	40,0	0
Fowlersche 4-Stundenprobe . .	17. I.	167,1	84,3
	3. IV.	158,4	28,8
Jodprobe von Bonjean	21. XII.		60,1
	27. XII.		72,0
	14. I.	57,6	70,8
	22. II.	77,5	47,7
	9. IV.	140,7	0
Freies Ammoniak	2. XII.		450,0
	3. IV.	500,0	204,0
NH_3-freies + NH_3 der Salze . .	4. I.		562,5
	12. I.	595,9	505,0
	3. IV.	591,8	294,4
	22. V.		20,0
	26. V.		0

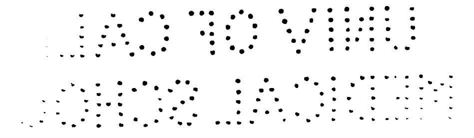


Tabelle 1 (Fortsetzung).

Art der Bestimmung	Datum	Kontrollprobe	Versuchsprobe
NH_3 der Proteinstoffe	4. I.		58,0
	12. I.	232,9	38,3
	1. II.		4,5
	3. IV.	193,8	3,4
Gesamtstickstoff	26. I.	677,6	364,0
Gesamt-CO_2	18. I.	310,0	183,0
CO_2 der organischen Stoffe . .	17. I.	112,0	55,0
Gelöster Sauerstoff	12. I.	6,8 ccm	11,5 ccm
Härte, allgemeine	25. I.	34°	12°
Härte, entfernbare	25. I.	15°	0
Härte, beständige	25. I.	19°	12°
CaO	6. II.	331 mg	123 mg
MgO	7. II.	40 „	12 „
Cl	14. IV.	216 „	216 „
SO_3	16. III.	936 „	1013 „
P_2O_5	23. I.		260 „
FeO	26. I.	Spur	0
N_2O_3	31. I.	0	0
	8. II.	0	0
	1. IV.	0	0,5mg
	12. IV.	0	1,0 „
	25. IV.	0	2,5 „
	9. IV.	0	300,0 „
	16. V.	0	1000,0 „
	16. VI.	0	0
N_2O_5	29. V.	0	Spur
	10. VI.	0	> 1000 mg
Zahl der Bakterien im ccm . .	10. I.	120 000 000	600 000 000
	15. II.	800 000 000	50 000

Bei der Berücksichtigung dieser Angaben erweist es sich, daß (trotz der niedrigen Temperatur) nach 3 Wochen beträchtliche Unterschiede unter der Versuchs- und Kontrollprobe bestehen — die erstere hat eine hellgelbliche Farbe, ist geruchlos und kaum trübe, während die Kontrolle schmutzigbraun und sehr trübe ist und einen widerlichen Modergeruch hat. Der Bodensatz der Versuchsprobe sieht wie reiner Sand aus; auf dessen Oberfläche lassen sich leichte graue lockere Klümpchen beobachten, die auch an den Wänden des Behälters haften. Der Bodensatz der Kontrollprobe dagegen hat zur Zeit das Aussehen einer schwärzlichen breiartigen Masse, die einen sehr unangenehmen Geruch hat. Die organischen Stoffe der Versuchsprobe sind unterdessen tief gespaltet worden, wie aus den Bestimmungen nach *Kübel-Tiemann*, *Schultze*, *Fowler*, *Bonjean*, ebenso wie aus den Bestimmungen der Gesamtstickstoffe des Ammoniaks und der Kohlensäure ersichtlich ist. Die anfängliche Anreicherung der Flüssigkeit an organischen Stoffen läßt sich durch deren Auswaschen aus dem Boden erklären, das in der Versuchsprobe,

infolge der mechanischen Wirkung des Luftstromes besonders intensiv sein muß; später steigt die Oxydierbarkeit der faulenden Kontrollprobe, während die der Versuchsprobe immer herabsinkt. Es sei beiläufig hinsichtlich der Methodik bemerkt, daß die Methode von *Kübel-Tiemann* sich für die faulenden Abwässer zuverlässiger als die von *Schultze* erweist — wahrscheinlich deshalb, weil die sich bei der Fäulnis bildenden flüchtigen alkalischen Basen im ersteren Falle in der Flüssigkeit bleiben.

Die Stoffe, die sich bei niedrigen Temperaturen oxydieren lassen, werden natürlich in der Versuchsprobe rasch zerstört, wie aus den *Fowler*schen Proben ersichtlich ist, insbesondere aus der „3-Minutenprobe", die nach einigen Wochen schon negative Resultate ergibt; was nun die 4-Stundenprobe anbetrifft, so ergibt sie für die Kontrolle die Verminderung der Oxydierbarkeit von 5,2%, während die entsprechende Zahl für die Versuchsprobe bis 65,3% steigt.

Die Jodprobe von *Bonjean* beweist, daß die Menge der jodbindenden Stoffe in der Kontrolle immer steigt, insbesondere im 3. Monat, wenn H_2S sich in der Flüssigkeit anhäuft; in der Versuchsprobe dagegen sinkt sie regelmäßig bis Null herab.

Die Bestimmungen des aus den Proteinstoffen stammenden Ammoniaks zeigen, daß der Gehalt der Kontrollprobe an diesen Stoffen während 3 Monate kaum um 16% herabsinkt; in der Versuchsprobe dagegen werden schon im 2. Monat 83% der Proteine zerstört und bald darauf kommen sie zum Verschwinden.

Die anderen Bestimmungen, wie die des Verlustes beim Glühen des festen Rückstandes, ebenso wie die der CO_2 der organischen Stoffe, bestätigen die rasche Zerstörung der Proteinstoffe in der Versuchsprobe.

Demgemäß erweist sich die Versuchsprobe am 2. Monat als unfähig, zu faulen, und scheint sogar für die Vermehrung von Bakterien wenig geeignet zu sein, insoweit sie nach 5 Tagen im Thermostat keine merkliche Trübung aufweist. Es soll hinzugefügt werden, daß das unterdessen sich am Boden und an den Wänden unseres Behälters entwickelnde grüne Plankton hauptsächlich β-mesosaprobe Arten, wie *Scenedesmus acuminatus*, *Dictyospherium pulchellum* u. a. enthält.

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs nach 1 Monat ergibt dessen beträchtliche Verminderung in der Versuchsprobe — eine Tatsache, die auf die Desamidierung der infolge der Proteinespaltung gebildeten Aminosäuren und die Verflüchtigung des Ammoniaks zurückgeführt werden kann. Tatsächlich weist die direkte Bestimmung des Ammoniaks immer niedrigere Werte nach, um so mehr, als das bestehende Ammoniak infolge der beginnenden Nitrifikation oxydiert wird. In der Kontrollprobe dagegen bleiben die Mengen des freien Ammoniaks ebenso wie der Ammoniaksalze immer groß.

Die Nitrifikationsvorgänge beginnen erst im April, wenn einerseits Proteinstoffe beinahe völlig zerstört werden, wie aus den Bestimmungen des Proteinammoniaks ersichtlich ist, und wenn andererseits die Temperatur der Abwässer und des Schlammes bis 7—8° steigt. Von diesem Momente angerechnet, weist die Flüssigkeit die rasche Anhäufung der Nitrite auf, deren Menge Ende Mai bis 1000 mg steigt — d. h. ca. 417 mg sind oxydiert worden.

Da die Menge des freien Ammoniaks samt dem Mineralammoniak anfangs 595,6 mg, die Menge des Proteinammoniaks 232,9 mg war, so können wir daraus schließen, daß ca. 58,1% vom Ammoniak verflüchtigt und 41,9% in Nitrite verwandelt worden sind. Die Verflüchtigung des Ammoniaks ist in den ersten Phasen des Versuches besonders intensiv und verläuft mit der Spaltung der Proteine in gewissem Grade parallel — so ergibt die Bestimmung des Gesamtstickstoffs Ende Januar, daß bis 46,3% von NH_3 aus der Flüssigkeit zur Zeit verschwunden sind.

Die 2. Phase der Nitrifikation resp. die Oxydierung von N_2O_3 beginnt in der Versuchsprobe erst Ende Mai, nach dem Ablauf der 1. Phase resp. der Oxydierung von NH_3, und ist nach 2 Wochen völlig abgeschlossen (es sei bemerkt, daß die Temperatur der Laboratoriumsluft unterdessen bis 19° gestiegen ist).

Sehr beachtenswert sind die Ergebnisse bezüglich der mineralischen Zusammensetzung beider Flüssigkeiten, insbesondere in bezug auf den Gehalt der Alkalierden. So sinkt die entfernbare Härte der Versuchsprobe schon Ende Januar bis 0, während deren Bestimmung für die Kontrollprobe 15° ergibt; auch die beständige Härte erweist sich für die erstere als niedriger — Tatsachen, die von der direkten Bestimmung der CaO- und MgO-Mengen bestätigt werden. Dieser Unterschied, dessen Bedeutung für den Reinigungsvorgang später besprochen wird, läßt sich scheinbar dadurch erklären, daß die locker gebundene CO_2 vom Luftstrome mitgerissen wird, so daß die Bicarbonate der Alkalierden in unlösliche Monocarbonate übergehen, die aus der Flüssigkeit ausfallen — tatsächlich ergibt die direkte Bestimmung der CO_2, daß deren Gehalt in der Versuchsprobe sinkt. Durch diese Tatsache ebenso wie durch die Oxydation der Fe, Mn u. a. Oxydule, mit der daraus folgenden Ausscheidung der gebildeten Oxyde, wird auch die Abnahme der Asche der Versuchsprobe in befriedigender Weise erklärt.

Gleichzeitig mit besprochenen biochemischen Vorgängen sinkt die Zahl der Bakterien in der Versuchsprobe — die anfangs sogar höher als in der Kontrollprobe war — scheinbar, wegen des energischen Auswaschens des Bodens und der die Bakterienvermehrung begünstigenden intensiven Oxygenzufuhr.

Fassen wir nun alle diese Angaben zusammen, so erweist es sich, daß die Versuchsprobe (trotz der recht ungünstigen Temperaturverhältnisse,

die alle biochemischen Vorgänge äußerst verlangsamt haben) schließlich vollkommen gereinigt worden ist, während die nicht durchlüftete *ceteris paribus* aufbewahrte Probe in Fäulnis geraten ist.

Daraus können wir den Schluß ziehen, daß *der Hauptfaktor, der bei der Anwendung dieses Verfahrens die Selbstreinigung der Abwässer bewirkt — die intensive Aeration ist, welche sämtliche Phasen des Vorganges begünstigen soll.*

Auf welche Weise aber kann die Aeration die zuerst ins Auge fallende Klärung der Abwässer bedingen? Die auffallende Geschwindigkeit dieses Vorganges, wenn mit dem schon „aktivierten" Schlamm gearbeitet wird, scheint darauf hinzuweisen, daß es sich hier nicht um einen biologischen, sondern um einen rein physikalischen Vorgang handelt — es liegt darum der Gedanke nahe, daß die Klärung infolge der Adsorption der suspendierten Partikeln durch irgendwelche sich bildenden Niederschläge handelt. Eine solche Vermutung wurde auch von *Diénert* ausgesprochen, der meint, daß eine solche adsorbierende Wirkung den Monocarbonaten der Alkalierden zukommen soll.

Unsere für die Prüfung dieser Hypothese angestellten Versuche ergaben aber bestimmt negative Resultate. Wird z. B. eine mit Bicarbonat von Calcium versetzte Bakterienemulsion mit Luft dauernd durchblasen, so bleibt deren Trübheit unverändert, obgleich die infolge der Zersetzung der Bicarbonate ausfallenden Monocarbonate bald einen feinen weißen Niederschlag am Boden des Gefäßes bilden.

Darum wendeten wir uns zu den kolloidalen Niederschlägen (Hydrogelen), wie Hydratoxyde von Fe, Al u. a., die bekanntlich die Hauptrolle bei der sog. „Koagulation" der Trinkwässer bei deren Reinigung mittels amerikanischer Filter spielen. Es sei an dieser Stelle daran erwähnt, daß wir am Boden unseres Behälters resp. in der geklärten Abwässerprobe die Bildung eines klumpigen, lockeren Bodensatzes beobachten konnten, der die Reaktionen von Fe und Al ergab. Es lag also der Gedanke nahe, daß diese rätselhafte Erscheinung resp. die rasche Klärung von denselben Ursachen bedingt wird, die bei der Koagulation der Trinkwässer in Betracht kommen — namentlich der Gegenwirkung einerseits des Aluminiums und des Eisens, die sich immer im Schlamme resp. im Boden befinden, andererseits der Carbonate der Alkali und Alkalierden, die im Boden ebenso wie in Abwässern fast niemals fehlen. Es bleibt die Frage übrig — warum der für diese Gegenwirkung nötige Zeitraum immer kürzer wird, resp. welche Rolle dabei die sog. „Reifung" des Schlammes spielt?

Um diese Frage näher zu erörtern, haben wir mehrere Versuche mit verschiedenen Mengen der beiden dabei wirkenden Stoffe angestellt und haben dabei den Eindruck gewonnen, daß optimale Verhältnisse für die rasche und energische Niederschlagsbildung unter ziemlich nahen Grenzen

liegen, d. h. — jeder Mangel oder Überschuß einer der Komponenten übt eine ungünstige Wirkung auf die Bildung des Niederschlags, der in diesen Fällen feinkörnig ist, sich träge bildet und keine absorbierende resp. keine klärende Wirkung ausübt, bei geeigneter Dosierung dagegen bilden sich sofort große, lockere Klumpen, die eine große absorbierende Oberfläche entfalten und eine rasche Klärung der Flüssigkeit herbeiführen. Wir wissen wohl ja seit langem aus der Praxis der Koagulation, daß verschiedene Wässer verschiedene Mengen von Alaun für ihre Klärung erfordern; so daß einige Verf., wie *Putzeys*, *Bado* und *Bernaola* sogar mathematische Formeln vorgeschlagen haben, um die Menge des nötigen Aluminiumssulfats nach der Alkalinität des Wassers zu berechnen. So ist z. B. nach unseren Erfahrungen die optimale Menge für das Newawasser ca. 40 mg, für den Fluß Ural — etwa 150 mg usw.

Wir neigen darum der Ansicht zu, daß die Klärung der Abwässer bei unserer Versuchsanordnung nur dann eintreten konnte, wenn der Überschuß an Bicarbonaten der Alkalierden durch deren Zersetzung und Ausscheidung der Monocarbonate beseitigt worden ist.

Tatsächlich wird die Menge von Bicarbonaten in unseren Abwässern künstlich (durch Kochen oder partielle Neutralisierung mit Säuren) vermindert, so läßt sich eine Art von „Verschiebung nach unten“ beobachten, resp. so kann die Bildung des erforderlichen Niederschlages mit minderen Mengen von Alaun erzielt werden.

Auf Grund dieser Tatsachen läßt sich der Klärungsvorgang und dessen Zusammenhang mit der „Reifung“ des Schlammes in folgender, recht einfacher Weise erklären: *jede neue Portion von Abwässern bringt immer neue Mengen von Fe und Al mit, die infolge der intensiven Luftzufuhr oxydiert werden und als Hydratoxyde ausfallen, um später wieder in der folgenden Abwässerportion gelöst zu werden, so daß die Menge von koagulierenden Stoffen sich immer anhäuft, bis schließlich deren quantitative Korrelation mit der Menge der Biocarbonate sich als optimale erweist — wird dies erreicht, so tritt die Niederschlagsbildung resp. die Klärung fast sofort ein.*

Diese Hypothese kann direkt in experimenteller Weise gestützt werden — lösen wir den oben besprochenen, am Boden und an Wänden unseres Behälters haftenden klumpigen Bodensatz in verdünnter Säure unter Vermeidung deren Überschusses, und fügen wir eine frische Portion desselben Abwassers hinzu, so bildet sich sofort der reiche klumpige Niederschlag, der die sofortige Klärung hervorruft.

Alles in allem *ist unseres Erachtens der merkwürdige Klärungsvorgang, der bei der Anwendung des neuen Abwässerreinigungsverfahrens zur Beobachtung kommt, nichts anderes als der übliche Koagulationseffekt, den wir bei der Reinigung der Trinkwässer seit langem kennengelernt haben.* die Eigentümlichkeit des Vorganges im ersteren Falle besteht aber darin,

daß dieselben Mengen von Koagulant mehrmals in ununterbrochener Weise benutzt werden.

Es liegt darum der Gedanke nahe, daß es möglich wäre, den für die „Reifung“ des Schlammes nötigen Zeitraum in beträchtlicher Weise abzukürzen — namentlich durch den einmaligen Zusatz kleiner Mengen von Aluminiumsulfat, leider wurden unsere in dieser Richtung angestellten Versuche durch unsere gezwungene Abreise aus Petersburg unterbrochen.

Bei der Berücksichtigung der für die Bildung der aktiven (resp. gut adsorbierenden) Niederschläge nötigen Verhältnisse soll auch die Rolle der „Schutzkolloide“, wie Gelatine, Stärke, Dextrine, Zucker u. a., betont werden, die bekanntlich die Bildung der Hydrogele verhindern. Wir konnten uns tatsächlich überzeugen, daß beim Zusatz von geringsten Mengen der Gelatine die Bildung des typischen, lockeren, klumpigen Hydrataluminiumoxyds, sogar bei optimalen quantitativen Beziehungen unter den Mengen des Aluminiumsulfats und der Bicarbonate, ausbleibt — während die von proteolytischen Bakterien verflüssigte Gelatine *ceteris paribus* keine merkliche hemmende Wirkung in dieser Hinsicht ausübt; der Zusatz des frischen Harns beugt ebenfalls dem Ausfall des Niederschlages vor. Es folgt daraus, daß, beim Vorhandensein solcher Schutzkolloidstoffe in Abwässern, deren Klärung nur dann eintreten kann, wenn diese Stoffe durch Spaltung zerstört worden sind — wie es auch in unserem Versuche der Fall war.

Auf Grund dieser Untersuchungen meinen wir, daß die Rolle der beiden Momente, die bei der Anwendung dieses Verfahrens zur Geltung kommen (Anwesenheit von Schlamm resp. Boden, 2. intensive Luftzufuhr), in der ersteren Phase der Reinigung in folgender Weise zusammengefaßt werden kann — *der Boden dient als Quelle der Mineralsalze, die durch ihre Gegenwirkung die Koagulation bewirken, ebenso wie der unzähligen proteinespaltenden und ammoniakbildenden Bakterien, die unter der intensiven Luftzufuhr Proteine rasch zerstören. Die beständige Aeration ihrerseits beseitigt den Überschuß an Alkalierden und schafft die optimalen Verhältnisse für die Bildung der adsorbierenden resp. klärenden Niederschläge ebenso wie für die Lebenstätigkeit der aeroben proteinspaltenden Bakterienarten. Die „Reifung“ des Schlammes soll (insoweit sie diese ersteren Phasen des Reinigungsvorganges beeinflußt) darin bestehen, daß der Schlamm immer reicher an Fe, Al u. a. Hydratoxyden ebenso wie an entsprechenden Bakterien wird, so daß die Klärung der Abwässer und die Zerstörung der Proteine immer rascher eintritt.*

Bei der 3. Phase der Reinigung resp. bei der Oxydierung des Ammoniaks ist die Rolle beider besprochener Momente auch recht bedeutend.

Erstens scheint das Abwasser selbst ein wenig geeignetes Milieu für die Vermehrung des Nitrosomonas zu sein, im Gegensatz zum Boden,

wo diese Art sich gut entwickelt. So z. B. wies die Abwässerprobe, die am 17. II. aus dem Behälter entnommen und in den Thermostat gebracht wurde, die Bildung der Nitrite erst nach 42 Tagen auf, während die Nitrifikation sich in einer anderen, *ceteris paribus*, aber mit Zusatz des Schlammes aufbewahrten Probe, schon nach 7 Tagen nachweisen ließ. In einem anderen Versuch stieg die Menge der Nitrite in der am 12. VI. entnommenen Abwässerprobe mit dem Gehalt von 1 mg N_2O_3 in 1 l nicht über 2,5 mg, während die andere mit Zusatz von Boden entnommene Probe nach 1 Monate ca. 300 mg N_2O_3 enthielt.

Diese Angaben zeigen, daß Nitrosomonas vorzugsweise im Boden selbst wohnt, wie es überhaupt mit den Ergebnissen von *Winogradsky* und den Erfahrungen mit den Riesenfeldern und den biologischen Filtern übereinstimmt.

Was nun den Einfluß der Aeration über die Nitritbildung anbetrifft, so zeigen unsere noch 1917 angestellten Versuche, daß die Aeration an sich ohne Mitwirkung des biologischen Faktors resp. der *Nitrosomonas* keinerweise die Ammoniakoxydierung zu bewirken vermag (es sei beiläufig erwähnt, daß wir solche Oxydierung durch Ozonisierung erzielen konnten), aber die Leistungsfähigkeit der Nitrosomonas durch Oxygenzufuhr erhöht wird, wie aus den folgenden Angaben ersichtlich ist.

Tabelle 2. *Menge von N_2O_3 in 1 Liter.*

	14. I.	16. I.	17. I.	28. I.	7. II.
Ohne Aeration . .	8	10	20	25	30
Unter Aeration . .	8	25	30	40	50

In bezug auf diese Phase der Nitrifikation soll der „Reifungsvorgang“ nichts anderes als die Anreicherung des Bodens an *Nitrosomonas* bedeuten.

Jetzt wollen wir die Rolle erörtern, die den beiden erwähnten Momenten in der letzteren Phase der Abwässerreinigung resp. bei der Nitratbildung zukommt.

Unsere Versuche über die Verteilung des *Nitrobakters* in der Flüssigkeit selbst und in der Bodenschicht ergaben dieselben Resultate wie für die *Nitrosomonas* — während die aus dem Behälter ohne Boden entnommene und 2 Wochen im Thermostat aufbewahrte nitrithaltige Lösung (mit 25 mg N_2O_3 in 1 l) keine Nitratbildung aufwies, konnten wir in einer anderen mit Zusatz von Boden entnommenen Probe nach 2 Wochen die Umwandlung der ganzen Nitritmenge in Nitrate nachweisen. Der spätere Zusatz des Bodens aus dem Behälter zur ersteren inaktiven Lösung bewirkte ebenfalls die Nitratbildung. Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß der *Nitrobakter* nur im Boden, nicht aber in der nitrithaltigen Lösung selbst zusagende Bedingungen für seine Vermehrung und Lebenstätigkeit findet. Die Rolle, die der Boden hinsichtlich der

Nitratbildung bei der Anwendung dieses Verfahrens spielt und die mit der „Reifung“ resp. der Anreicherung des Schlammes an *Nitrobakter* immer bedeutender sein soll — ist also ohne weiteres klar. Es bleibt aber die Frage übrig, ob es möglich ist, die Menge des Schlammes ohne Schaden für den Reinigungsvorgang zu vermindern. Es soll hier daran erwähnt werden, daß diese Menge in amerikanischen Versuchen ein Viertel des ganzen Behälterraumes einnimmt, was *eo ipso* den Nutzeffekt des Verfahrens in beträchtlicher Weise verringert. In unseren Versuchen konnten wir dagegen die Menge des Bodens bis zu 2% beschränken, ohne die Nitratbildung stark zu beeinflussen: während die völlige Oxydation von 25 mg N_2O_3 im ersteren Falle 6 Tage erforderte, waren dazu im letzteren Falle 8 Tage nötig.

Die 2. Frage, d. h. die von der Aeration auf die Nitratbildung ausgeübte Wirkung, haben wir in unserer zweiten, 1921 ausgeführten Untersuchungsserie eingehend studiert.

Es erwies sich dabei, daß die Leistungsfähigkeit des *Nitrobakters* (Reinkultur im flüssigen Nährboden von *Winogradski*) durch die intensive Oxygenzufuhr keineswegs verstärkt wird, im Gegenteil weisen die durchlüfteten Kulturen meistens eine langsamere Nitratbildung auf. Es sei hier an längst ausgeführte Versuche von *Schlössing*[10]) und *Godlewski*[11]) erwähnt, die ganz ähnliche Resultate ergaben. Die wenig ausgeprägte Avidität dieser Art zum Oxygen (Mikroaerophilie im Sinne von *Bejerinck*) läßt sich auch bei einer anderen Versuchsanordnung nachweisen — wird z. B. die Geschwindigkeit der Nitratbildung bei der Züchtung des *Nitrobakters* im Kolben in dünner Schicht oder im Röhrchen in hoher Schicht verglichen, so erweist sie sich als ungefähr gleich. Diese unsere Beobachtungen stimmen mit denen von *Dunbar*[12]) überein, der bekanntlich keinen merklichen Unterschied in der Intensität der Nitratbildung auf der Oberfläche und in den tieferen Schichten der biologischen Filter nachweisen konnte.

Wie läßt sich aber trotzdem die günstige Wirkung des neuen Verfahrens über die Geschwindigkeit der Nitratbildung erklären? Um diese Frage zu erörtern, entnahmen wir von Zeit zu Zeit aus dem Behälter, wo die Nitratbildung schon im Gange war, Proben, die einige Tage im Thermostat (ohne Aeration) aufbewahrt wurden. Unter diesen Verhältnissen kam uns eine recht bemerkenswerte Tatsache zur Beobachtung: es blieb nicht nur die Nitratbildung stehen, sondern die bereits gebildeten Nitrate ebenso wie vorhandene Nitrite wurden zerstört resp. reduziert. Diese Erscheinung läßt sich nur dadurch erklären, daß die Wirkung der zahlreichen denitrifizierenden Bakterienarten, die wir in unserer Bodenprobe nachweisen konnten (wie *Micrococcus aquatilis reducens*, *B. violacens*, *B. fluorescens*, *Actinomyces reducens*, *B. implexus* u. a) bei ausbleibender Aeration sofort zum Ausdruck kam. Tatsächlich haben

die Arbeiten von *Maassen*[13]), *Burri* und *Stutzer*[14]), *Weißenberg*[15]), unsere eigene Untersuchungen über die Eigenschaften des Cholera-vibrio[16]) gezeigt, daß bei intensiver Luftzufuhr, die denitrifizierende Wirkung (die unseres Erachtens als erhöhter Oxygensbedarf betrachtet werden soll) auszubleiben pflegt. *Die günstige Wirkung der Aeration auf die Nitratbildung läßt sich also in indirekter Weise durch Unterdrükkung der Tätigkeit der biochemischen Antagonisten des Nitrobakters erklären.* Diese Ansicht wird durch Erfahrungen von *Stroganow* bekräftigt, der im Aerotank, wo die Aeration unterbrochen wurde, schon nach 1/2 Stunde das energische Schütteln und Emporsteigen des Schlammes durch infolge der Denitrifikation entstammenden Gase beobachten konnte.

Auf welche Weise kann die „Reifung" des Schlammes die Nitratbildung beschleunigen?

A priori scheinen hier 3 Voraussetzungen möglich: 1. Anreicherung des Bodens an *Nitrobakter*, 2. das Steigen dessen Leistungsfähigkeit, 3. die Beschleunigung der Klärung resp. der Proteinspaltung, die als unerläßliche Bedingung für die Tätigkeit des *Nitrobakters* erscheint. Die erste Voraussetzung läßt sich kaum leugnen; was nun die zweite anbetrifft, so haben unsere Versuche ergeben, daß die Intensität der Nitratbildung während der Zeitdauer des Versuchs keineswegs steigt, sondern bei immer abnehmenden Mengen von Nitriten immer sinkt. Werden aber neue Mengen von Nitriten eingeführt (resp. die folgende Portion von Abwässern bearbeitet), so nimmt die Leistungsfähigkeit des *Nitrobakters* in beträchtlicher Weise zu.

Diese Verstärkung der nitratbildenden Wirkung kann in folgender Weise nachgewiesen werden: es wird die Zeitspanne bestimmt, die für die völlige Oxydierung der Nitrite unter beständiger Durchlüftung der Flüssigkeit erforderlich ist; dann wird eine neue Menge von Nitriten zugefügt und die Dauer des Vorganges wieder bestimmt usw. Es sei hier nochmals betont, daß die letzteren Portionen von Nitriten viel langsamer oxydiert werden als die ersteren — so konnten wir im ersten Versuche, bei der Nitrifikation der Lösung mit dem Gehalt von 25 mg N_2O_3 in 1 l, beobachten, daß 80% der Gesamtmenge der Nitriten während 11 Tage oxydiert wurden, während die Oxydierung der übrigbleibenden 20% noch 10 Tage erforderte, in einem anderen Versuche erwiesen sich 96% der Nitrite nach 10 Tagen, die übrigbleibenden 4% erst nach 20 Tagen als oxydiert.

Demgemäß empfiehlt es sich, die völlige Oxydation nicht abzuwarten, sondern die neue Menge von Nitriten schon dann hinzuzufügen, wenn bis 90% der vorhandenen Nitrite in Nitrate überführt worden sind.

Bei solcher Versuchsanordnung erwies es sich, daß die erste Portion der Nitrite (resp. 25 mg) während 16 Tage, die zweite — schon nach

10 Tagen, die dritte und die folgenden — nach 3 Tagen oxydiert wurden, die siebente (die 100 mg N_2O_3 enthielt, wurde nach 12 Tagen resp. mit derselben Geschwindigkeit oxydiert, die achte und neunte — noch rascher (200 mg während 9 Tage).

Diese Tatsachen stimmen vollkommen mit den Angaben von *Winogradski* und *Omelianski* über die Verstärkung der nitrifizierenden Kraft der betreffenden Bakterienarten durch deren „Verfütterung" mit entsprechenden resp. Ammoniak- und Nitritsalzen — überein.

Noch ein Umstand soll bei der Bewertung der beschleunigenden Wirkung die, die Reifung des Schlammes auf die Nitratbildung ausübt, berücksichtigt werden, nämlich der Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Mineralisation der Proteine und dem Beginn der Nitrifikation. Wir wissen ja aus den Arbeiten von *Winogradski*, *Omelianski* u. a., daß die Nitritbildner ihre Tätigkeit nicht beginnen, solange Proteinstoffe noch vorhanden sind (wie es auch in unserem Versuche der Fall war) im Gegensatze zu den Nitratbildnern, die ihre Wirkung ausüben können, ehe die erste Phase der Nitrifikation abgeschlossen sei — in unseren Versuchen, z. B. konnten wir mehrmals den Eintritt der Nitratbildung nachweisen, als die Flüssigkeit neben den gebildeten Nitrate noch 75 mg NH_3 in 1 l enthielt. — Je rascher also die Zerstörung der Proteine verläuft, um so früher beginnt die Nitrifikation; da aber die Proteinespaltung von der Reifung des Schlammes in beträchtlicher schon besprochener Weise beeinflußt wird, so wird auch die Nitrifikation gleichfalls beschleunigt.

Zusammenfassung.

Fassen wir nun die Resultate unserer 3 Versuchsserien zusammen, so können wir den sämtlichen Abwässerreinigungsvorgang, der bei der Anwendung des neuen Verfahrens sich abspielt, in folgender Weise schildern. Die mechanische Wirkung des Luftstromes bedingt die Verflüchtigung der locker gebundenen CO_2 und infolgedessen den Ausfall der Monocarbonate der Alkalierden; die daraus folgende Beseitigung des Überschusses an Alkalierden schafft am bestimmten Augenblicke die optimalen quantitativen Beziehungen zwischen den Carbonaten der Alkalierden und den alaunartigen Stoffen, und die Bildung der kolloidalen Niederschläge der Hydratoxyde von Ferrum und Aluminium wird begünstigt, die die Klärung der Abwässer bewirken, wie es bei der üblichen „Koagulation" der Trinkwasser der Fall ist. Die ausgeschiedenen Niederschläge dieser Hydratoxyde werden bei der Einführung der zweiten Abwässerportion wieder gelöst, so daß die Menge der betreffenden, für das Koagulationseffekt erforderlichen Stoffe immer steigt, und die für die Beseitigung des Alkalierdenüberschusses nötige Zeitspanne immer kürzer wird, bis endlich der Augenblick kommt, wo

die Verhältnisse sich bei der Einführung in den Aerotank der Reihe nach folgenden Abwässerportion sofort als günstigste erweisen so daß die vorläufige Phase (Beseitigung des Alkalierdenüberschusses) ausbleibt, und der Niederschlag resp. die Klärung fast sofort eintritt. Soviel über die Klärung. — Gleichzeitig werden Proteinstoffe durch die Tätigkeit zahlreicher proteolytischen und peptolytischen Bakterienarten, von denen es in den Abwässern ebenso wie im Schlamm wimmelte, und die dank der intensiven Luftzufuhr, energische Tätigkeit entfalten, rasch zerstört — unter Bildung des Ammoniaks, das bald darauf teils vom Luftstrom mitgerissen, teils durch die Tätigkeit der *Nitrosomonas* oxydiert wird. Die Leistungsfähigkeit dieser Bakterienart wird dabei durch die intensive Oxygenzufuhr günstig beeinflußt — ebenso wie durch die intensive Vermehrung, die im Schlamm stattfindet. Nach der Oxydation des größtenteils der Ammoniaksalze kommt die Wirkung des *Nitrobakters* zum Ausdruck, der sich im Schlamme in großen Mengen findet und seine potentielle Leistungsfähigkeit auch im Nährboden, wo Nitrite fehlen, dauernd (in unseren Versuchen bis 8 Monate und mehr) bewahren können. Die Wirkung des *Nitrobakters* wird an sich durch die starke Luftzufuhr nicht im mindesten erhöht. Da aber die letztere die Wirkung seiner Antagonisten, also denitrifizierender Bakterienarten unterdrückt, so erweist sich die Nitratbildung unter diesen Verhältnissen als besonders intensiv, so daß der Gesamtstickstoff sich bald in den Nitratstickstoff verwandelt.

Die „Reifung" des Schlammes kann unserer Ansicht nach nichts anderes als dessen Anreicherung an Fe- und Al-Hydratoxyden ebensowie an nitrifizierenden Bakterien sein und kann infolgedessen künstlich durch einmalige Hinzufügung des Alauns verstärkt werden. Andererseits kann man die Leistungsfähigkeit des Verfahrens durch die Verminderung der Schlammenge erhöhen, insoweit die Anwendung der 5—10fach niedrigeren Mengen keinen merklichen Nachteil für den Reinigungsvorgang bedingt.

Die glänzenden praktischen Resultate, die in Amerika bei der Anwendung des besprochenen Verfahrens erlangt worden sind, sollten natürlich die Aufmerksamkeit der Fachleute darauf lenken. Das Verfahren empfiehlt sich insbesondere für die Städte, welche wegen irgendwelchen ungünstigen Bedingungen (ungeeigneter Boden, hoher Spiegel der Grundwässer, zu kaltes Klima usw.) Rieselfelder nicht einrichten können und welche an Bodenoberfläche überhaupt sparen müssen: die Leistungsfähigkeit des Verfahrens ist nach den Angaben der amerikanischen Forscher hundertmal größer als die der Rieselfelder und zehnmal größer als die der biologischen Filter. Es sei noch bemerkt, daß diese Leistungsfähigkeit bei der Verminderung der Schlammenge noch steigen kann, und dementsprechend der Wertbetrag des Verfahrens,

der schon zweimal billiger ist als die Abwässerreinigung mittels der biologischen Filter, noch billiger werden soll.

Bei der Bewertung des Verfahrens muß auch die leichte Entwässerung und Fortschaffung des Schlammes als ein nicht unbeträchtlicher Vorteil gelten.

Schließlich läßt sich der Reinigungsvorgang bei der Anwendung dieses Verfahrens leicht regulieren, so daß es möglich ist, nach Belieben verschiedene Grade der Reinigung zu erzielen, ein Umstand, der bei der Berücksichtigung der örtlichen Verhältnisse nicht vernachlässigt werden soll.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Ardern* und *Lockett*, Journ. soc. of chem. industr. **33**, Nr. 23. 1914. — [2]) *Clark* und *de Gage*, Ann. report of the State Board of Health of Massachusetts. Boston 1914. — [3]) *Clark*, Engineer. news-record 1915, Nr. 12. — [4]) *Bartow* und *Mohlmann*, Engineer. news-record 1915, Nr. 13. — [5]) *Mellin* und *Duckworty*, Journ. of chem. industr. 1914, Nr. 23. — [6]) *Cholkley Hattan*, The Surveyor a. Municipal a. Country Engineer. 1915, 3. Sept. — [7]) *Pratt* und *Raskoniett*, Engineer. news-record 1916, 6. April. — [8]) *Stroganow*, Arb. d. allruss. sanit.-techn. Kongresses 1915, Nr. 12. — [9]) *Stroganow*, Versuche über den aktivierten Schlamm auf Rieselfeldern von Moskau. Monatsschr. d. Gesundheitsamtes v. Petrograd 1920, Nr. 1. — [10]) *Schlössing*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **73** u. **77**. — [11]) *Godlewski*, Anzeiger d. Akad. d. Wissensch. in Krakau 1892, Dez. — [12]) *Dunbar*, Leitfäden für die Abwässerungsfrage. 1907. — [13]) *Maassen*, Arb. d. Gesundheitsamtes 1901, 15. — [14]) *Burri* und *Stutzer*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, 1895, 1. — [15]) *Weissenberg*, Arch. f. Hyg. 1900, 30. — [16]) *Horowitz*, Arch. d. biol. Wissensch. (russ.) **16**. 1911.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geheimrat *M. Hahn*; Abteilungsvorsteher: Prof. *Korff-Petersen.*)

Untersuchungen über die Wärmeökonomie isolierter und nichtisolierter Siedlungsbauten in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung.

Von

Dr. med. **Kurt Nuck***).

Mit 26 Textabbildungen.

Die Wärmewirtschaft im Hausbau ist eine Frage, mit der sich zurzeit die Hygieniker und Techniker fast aller Kulturvölker beschäftigen, ganz besonders derjenigen, für die ein sparsames Arbeiten mit Baustoffen und Kohle eine Lebensfrage ist. So ist denn diese Aufgabe besonders in Deutschland, aber auch bei den skandinavischen Völkern gefördert worden. Vom rein technischen Standpunkte sind in letzter Zeit Prof. *Bugge*[1]) von der Technischen Hochschule zu Drontheim und Prof. *Kreüger*[2]) von der Technischen Hochschule zu Stockholm bei ihren Untersuchungen vorgegangen, während die hygienische Seite der Frage besonders in Deutschland unter Leitung von Prof. *Korff-Petersen*[3, 4, 5, 6]) vom Hygienischen Institut der Universität Berlin betont worden ist. *Bugge* hatte bei seinen Arbeiten den großen Vorteil, daß ihm wohl fast alle in Norwegen gebräuchlichen Bauarten in mustergültigen Versuchshäusern unter vollkommen gleichen, äußeren Bedingungen zur Verfügung standen. Er kann daher als Grundlage seiner Arbeit den Satz aufstellen: Will man eine genaue Vergleichbarkeit zwischen dem Wärmeisolierungsvermögen der verschiedenen Wandmaterialien und Wandkonstruktionen erhalten, so müssen die Häuser, an denen diese zur Anwendung kommen, die gleiche Größe, Gestalt und Lage haben, und

*) Mit Unterstützung der Rockefellerstiftung, der hier der Dank ausgesprochen sei.

sie müssen, abgesehen von den Wänden, übereinstimmend ausgeführt sein. So hat er denn in 27 Versuchshäusern gleichen Grundrisses massive $1^1/_2$ Stein starke Ziegelmauern, Ziegelhohlwände verschiedenster Konstruktion, Zementsteine mit Lufträumen und vor allem mannigfache Holzkonstruktionen geprüft. Von den Ergebnissen seiner Untersuchungen scheinen für uns in Deutschland die besonders wertvoll zu sein, die sich auf die Häuser aus Ziegelsteinen, Hohlmauern und Zementhohlsteinen beziehen; die am günstigsten abschneidenden Typen des Holzhausbaues kommen für uns wegen ihrer geringen Verbreitung in Deutschland vorläufig wenig in Betracht, wenn sie auch vielleicht mehr Beachtung verdienten. Im Gegensatz zu dieser rein auf die praktische Erprobung ausgeführter Hausmodelle eingestellten Arbeit gibt die von *Kreüger-Eriksson*[2]) eine laboratoriumsmäßige Bearbeitung der Prüfung des Wärmeisolierungsvermögens verschiedener Wände. Sie bezieht sich auf einige Kombinationen von Betonwänden mit dazwischen liegender Luftschicht, Holzwände verschiedener Ausführungsform, Hohlzementsteine und unter anderem noch auf Wände mit Isolierplatten. Bei der hier zur Anwendung gelangten Untersuchungsmethode wird leider der Einfluß der Witterungsverhältnisse, der ja schließlich erst die praktische Brauchbarkeit bestimmt, vollkommen außer acht gelassen. Der Hauptwert ist hier auf die Bestimmung der Wärmedurchgangszahlen der einzelnen Konstruktionen gelegt, gibt aber damit immerhin recht wesentliche Hinweise für eine praktische Anwendung. In ähnlicher Weise hatte schon früher das Forschungsheim für Wärmeschutz in München[7]) gearbeitet und dadurch die Feststellung der Zahlenwerte für die bei uns verwandten Baustoffe sehr gefördert.

In den deutschen Veröffentlichungen tritt mehr die Verbindung der laboratoriumsmäßigen mit der hygienisch-praktischen Bewertung in den Vordergrund. *Korff-Petersen* und *Liese*[3]) haben ihre an einem Versuchsmodell gewonnenen Ergebnisse nachher in Siedlungshäusern nachgeprüft und dabei vor allem die Anforderungen, die je nach der Heizart an die Wandkonstruktionen zu stellen sind, bestimmt. Nach eingehenden Laboratoriumsversuchen sind sie zu dem Schluß gelangt, Innenisolation der Wände bei Dauerheizung mit nicht wärmespeichernden Heizkörpern für Kleinhaussiedlungen zu empfehlen. Das System der Innenisolierung wurde nun im Laboratorium und in der Praxis weiter verfolgt. Verf.[5]) selbst gestaltete frühere Versuche derart, daß er einen Vergleich zwischen innen- und Außenisolation unter sommerlichen Bedingungen vornahm, indem er das Laboratoriumsmodell unter die Wirkung von außen zugestrahlter Wärme brachte. Dabei zeigte es sich, daß im Laufe der Einwirkungszeit bei Innenisolierung eine höhere Raumtemperatur erreicht wird, als bei Außenisolierung. Jedoch waren die Unterschiede nicht so erheblich, daß man mit Rücksicht auf die im

Sommer etwas günstigere Außenisolierung, die für die winterlichen Verhältnisse entschieden besser dastehende Innenisolation verwerfen müßte.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun zu untersuchen, *wie sich die Innenisolation in der Praxis auswirkt*. Ich bemühte mich, über die zur Innenisolierung wirklich verwandten Materialien durch Vergleich mit nicht isolierten Friedensbauweisen oder mit Häusern, die andere Wärmeisolierungsmaßnahmen aufwiesen, Erfahrungen zu sammeln, unter Berücksichtigung hygienischer Forderungen, ohne die wirtschaftlichen Verhältnisse unbeachtet zu lassen. Ich wandte mich zu diesem Zweck an die Gesellschaft für Torfisolation, Gustav Huhn, Berlin, die Torfoleumwerke Ed. Dyckerhoff, Poggenhagen, und die Asbest- und Kieselgurwerke, Uelzen mit der Bitte, um Angabe von Wohnungen, in denen ihre Fabrikate Verwendung gefunden hatten. Von diesen haben mir nur die Torfoleumwerke Ed. Dyckerhoff Siedlungsbauten, in denen ihre Torfoleumplatte verwandt worden war, nachgewiesen und zugänglich gemacht. Daher konnten zu unserm lebhaften Bedauern in dieser Arbeit ausschließlich mit Torfoleum isolierte mit nichtisolierten Häusern verglichen werden. Die Absicht, gleichzeitig verschiedene Isoliermaterialien untereinander zu vergleichen, mußte leider aufgegeben werden.

Die Möglichkeit, die zu untersuchenden Häuser längere Zeit zur uneingeschränkten Verfügung zu haben, ließ es zu, den Arbeitsplan so einzuteilen, daß in der kalten Jahreszeit die Versuchsräume mehrere Tage hintereinander mit elektrischen Widerstandsöfen geheizt wurden, während sie nachts ungeheizt blieben. Die Registrierung der Lufttemperaturen geschah mit geeichten Thermographen. Die Außenlufttemperatur wurde gleichfalls mit Thermographen aufgenommen. Der Strom- bzw. Gasverbrauch der Öfen wurde stündlich bestimmt. Geheizt wurde entweder so, daß nach mehreren Stunden Heizzeit gleiche Innenlufttemperatur erreicht war und die dafür nötige Wärmemenge bestimmt wurde; oder es wurde beiden zu vergleichenden Räumen die gleiche Wärmemenge zugeführt und die dadurch erzeugte Temperatur beobachtet.

In die erste Versuchsreihe waren zwei Siedlungshäuser in der Kolonie Lichtenrade bei Berlin aufgenommen worden, von denen das eine isoliert (Lüdicke), das andere nicht isoliert (Wahldorf) war. Die Front der Häuser lag genau nach Süden an einer nur einseitig bebauten Straße, die zweite Außenwand des untersuchten Eckzimmers ging in beiden Fällen nach Osten. Der Grundriß des Hauses wies im Erdgeschoß den untersuchten Wohnraum (4,64 × 3,76 × 2,65m), Wohnstube, Spülküche, Flur und Treppenhaus auf (s. Abb. 1 und 2). Das Treppenhaus und das untersuchte Zimmer waren unterkellert. Im ersten Stock lagen die Schlafzimmer.

Tabelle 1. *Berechnung der stündlichen Wärmeverluste.*

1	2					3								4	5			6	7	8	9
	Raum					Abkühlungsfläche									Temperatur in Grad Celsius						
Nr.	a) Bezeichnung und Nummer des Raumes	b) Länge in m	c) Breite in m	d) Höhe in m	e) Inhalt in cbm	a) Bezeichnung	b) Himmelsrichtung	c) Länge in m	d) Höhe und Breite in m	e) Fläche in qm	f) Anzahl	g) abzuziehen qm	h) in Rechnung gestellt qm	Stärke der Wand in m	a) innen	b) außen	c) Unterschied	Transmissionskoeffizient	Abgabe v. Wärmeeinheit. ohne Zuschläge	Zuschläge für Himmelsrichtung	Gesamtsumme der Wärmeeinheiten einschl. d. Zuschläge
1	Wohnraum des Hauses Wahldorf in Lichtenrade . .	1,92 2,72	4,03 3,76	2,65 2,65	20 27 47																
						D.F.	S	1,77	1,57	2,78	1	—	2,78	—	+20	−20	40	2,30	256	13	269
						A.W.	S	4,64	2,65	12,30	1	2,78	9,52	0,335	+20	−20	40	1,42	541	27	568
						A.W.	O	2,76	2,65	7,31	1	—	7,31	0,335	+20	−20	40	1,42	415	83	498
						Tür	O	0,84	1,94	1,63	1	—	1,63	—	+20	− 5	25	2,50	102	20	122
						I.W.	O	1,00	2,65	2,65	1	1,63	1,02	0,15	+20	− 5	25	2,25	57	11	68
						I.W.	—	1,61	2,65	4,27	1	—	4,27	0,08	+20	+15	5	2,80	60	—	60
						I.W.	—	0,31	2,65	0,82	1	—	0,82	0,64	+20	+15	5	0,90	4	—	4
						I.W.	—	0,80	2,65	2,12	1	—	2,12	0,64	+20	+15	5	0,90	10	—	10
						Tür	—	0,84	1,94	1,63	1	—	1,63	—	+20	+15	5	2,00	16	—	16
						I.W.	—	1,92	2,65	5,09	1	1,63	3,46	0,08	+20	+15	5	2,80	48	—	48
						I.W.	—	4,03	2,65	10,68	1	—	10,68	0,28	+20	+ 5	15	1,64	263	—	263
						F.B.	—	2,72 1,92	3,76 4,03	10,22 7,74	1	—	17,96	0,16	+20	± 0	20	1,48	532	—	532
						D.K.	—	2,72 1,92	3,76 4,03	10,22 7,74	1	—	17,96	0,234	+20	+15	5	1,03	92		92
																			zus. W.E. 2550		

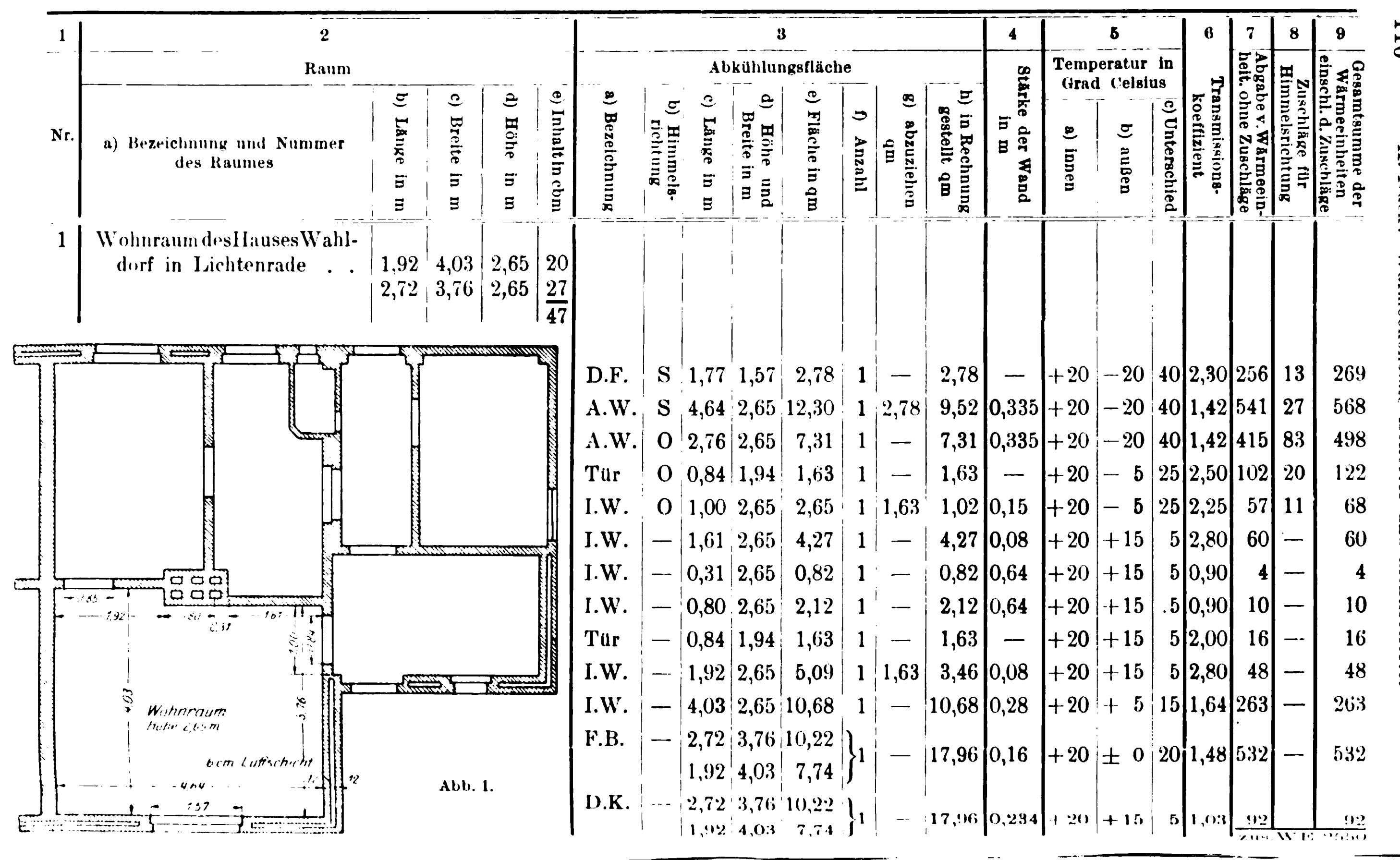


Abb. 1.

2	Wohnraum des Hauses Lüdicke in Lichtenrade . .	1,92 2,72	4,03 3,76	2,65 2,65	20 27 47

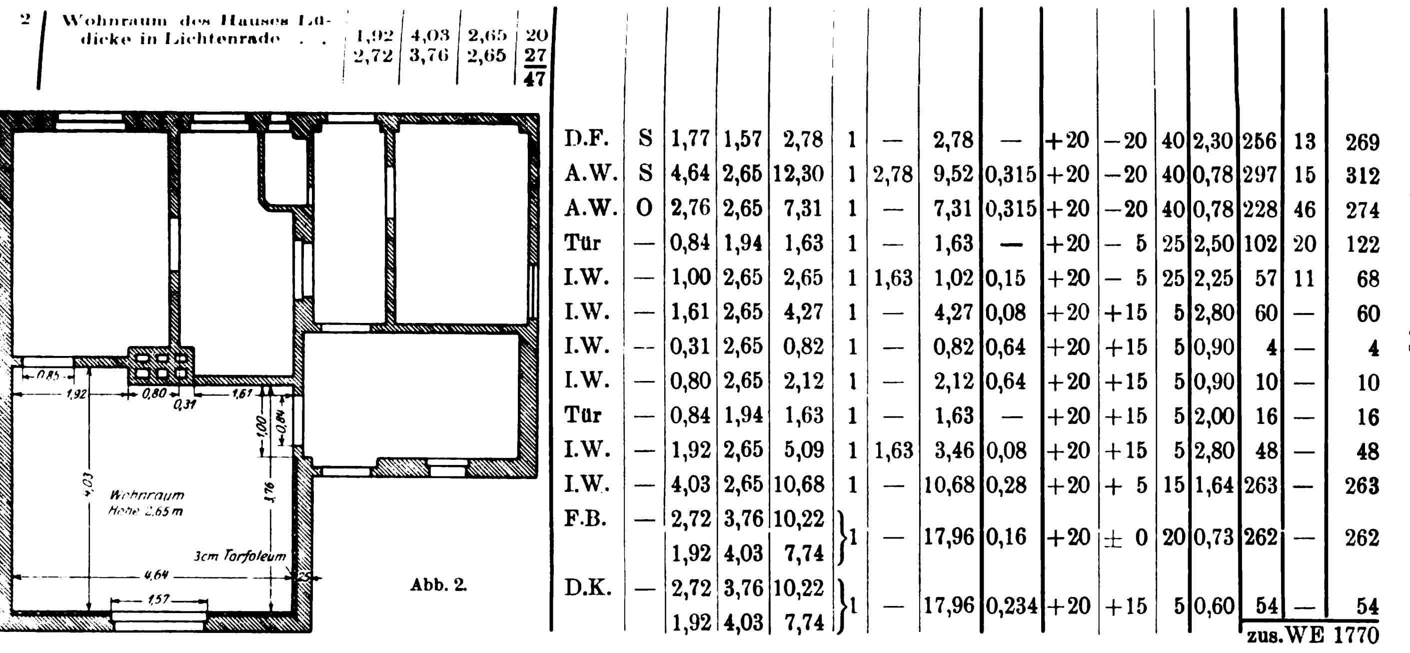


Abb. 2.

D.F.	S	1,77	1,57	2,78	1	—	2,78	—	+20	−20	40	2,30	256	13	269
A.W.	S	4,64	2,65	12,30	1	2,78	9,52	0,315	+20	−20	40	0,78	297	15	312
A.W.	O	2,76	2,65	7,31	1	—	7,31	0,315	+20	−20	40	0,78	228	46	274
Tür	—	0,84	1,94	1,63	1	—	1,63	—	+20	− 5	25	2,50	102	20	122
I.W.	—	1,00	2,65	2,65	1	1,63	1,02	0,15	+20	− 5	25	2,25	57	11	68
I.W.	—	1,61	2,65	4,27	1	—	4,27	0,08	+20	+15	5	2,80	60	—	60
I.W.	—	0,31	2,65	0,82	1	—	0,82	0,64	+20	+15	5	0,90	4	—	4
I.W.	—	0,80	2,65	2,12	1	—	2,12	0,64	+20	+15	5	0,90	10	—	10
Tür	—	0,84	1,94	1,63	1	—	1,63	—	+20	+15	5	2,00	16	—	16
I.W.	—	1,92	2,65	5,09	1	1,63	3,46	0,08	+20	+15	5	2,80	48	—	48
I.W.	—	4,03	2,65	10,68	1	—	10,68	0,28	+20	+ 5	15	1,64	263	—	263
F.B.	—	2,72 1,92	3,76 4,03	10,22 7,74	1	—	17,96	0,16	+20	± 0	20	0,73	262	—	262
D.K.	—	2,72 1,92	3,76 4,03	10,22 7,74	1	—	17,96	0,234	+20	+15	5	0,60	54	—	54
													zus. WE		1770

Es bedeutet: A.W. = Außenwand, I.W. = Innenwand, D.F. = Doppelfenster, F.B. = Fußboden, D.K. = Decke.

Zuschläge: **Eckraum Himmelsrichtungen**

Süden 5% — = 5%

Osten 5% + 15% = 20%

Nach vorstehender Berechnung ist durch die wärmedichtere Bauart der Umfassungswände des Hauses Lüdicke mit Torfoleumplatten eine Ersparnis an Wärmeverlusten gegenüber dem Haus Wahldorf, bei welchem hohlgemauerte Wände sind, erreicht von 2550 − 1770 = 780 WE. Diese Ersparnis beträgt rund 33%.

Die Bauweise der Außenmauer war 1. im isolierten Hause: 2 cm Außenputz, 25 cm Ziegelmauerwerk = 1 Stein, 3 cm Torfoleum, 1,5 cm Innenputz (Abb. 3),

2. im nicht isolierten, das mit einer Luftschicht versehen war: 2 cm Außenputz, 12 cm Ziegelmauer, 6 cm Luftraum, 12 cm Ziegelmauer,



2 cm Innenputz (Abb. 4).

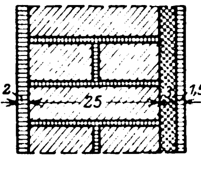


Abb. 3.

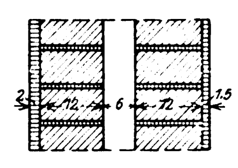


Abb. 4.

Der Fußboden bestand in beiden Häusern aus Blendboden mit Koksaschenfüllung und 2,5 cm starken Holzdielen. Die Decke war ebenso hergestellt und noch mit Deckenputz versehen. Die Doppelfenster wurden abgedichtet. Eine Probeheizung der Versuchsräume des isolierten und nicht isolierten Hauses hatte gezeigt, daß es nicht möglich war, beide Versuchsräume auf die gleiche Innentemperatur zu bringen, wenn in jedem Raume ein elektrischer Ofen von 2000 Watt Stromverbrauch aufgestellt war. So wurde denn die Heizung in dem nicht isolierten durch einen Zusatzofen von 1000 Watt vermehrt.

Abb. 5 gibt die Kurven beider Versuchsräume und der Außenluft. Beide Räume waren zur Erlangung der gleichen Lufttemperatur, die stets durch ein geeichtes Quecksilberthermometer zu Beginn des Versuches gemessen wurde, vorgewärmt; eine wesentliche Wärmeaufnahme der Wände des nicht isolierten Hauses war jedenfalls noch nicht eingetreten. In den ersten Stunden der Anheizzeit fallen die Kurven des

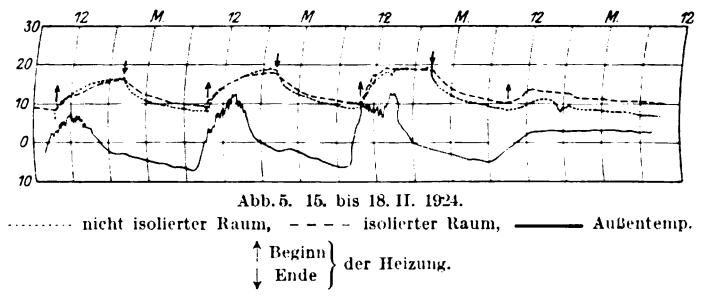


Abb. 5. 15. bis 18. II. 1924.

········· nicht isolierter Raum, – – – – isolierter Raum, ——— Außentemp.

↑ Beginn ↓ Ende } der Heizung.

isolierten und nicht isolierten Raumes im wesentlichen zusammen, in den weiteren Heizstunden übersteigt infolge der genannten Zusatzheizung die Kurve des nicht isolierten Hauses die des isolierten. Am dritten Tage zeigt sich das isolierte Haus überlegen, weil wahrscheinlich ein ziemlich starker Westwind dem nicht isolierten Zimmer zu viel Wärme entzieht. Nach Abstellung der Heizung fällt im isolierten Raum die Lufttemperatur in viel flacherer Kurve ab als im nicht isolierten, und zwar differieren die beiden Kurven um ca. $1^1/_2$ bis 2°.

Dieses letzte Ergebnis steht in Widerspruch mit den Laboratoriumsversuchen von *Korff-Petersen* und *Liese*, und es ist zu überlegen, welche Gründe dafür vorliegen. Sicherlich ist in der Anheizzeit im nicht isolierten Hause mehr Wärme gespeichert worden, als im isolierten. Da aber der Wärmeverlust des nicht isolierten ein viel größerer ist, so reicht die Speicherung nicht aus, um ein stärkeres Absinken der Temperatur zu verhindern. Wenn also der erwähnte Laboratoriumsversuch für das isolierte Versuchsmodell in der Abkühlungszeit niedere Temperatur ergab, so hat dies darin seine Ursache, daß im Modell überhaupt keine Speicherung der Innenisolierung möglich war, in der Praxis aber doch in den Innenwänden, dem Putz auf der Isolierung und den Einrichtungsgegenständen so viel Wärme gespeichert wurde, daß sich die Innentemperatur des isolierten Hauses langsamer abkühlte als bei dem Vergleichshaus. Daß die Endtemperaturen an den aufeinander folgenden Versuchstagen immer höher liegen, darauf wird neben der Durchwärmung der Wände zweifellos die zunehmende Außentemperatur von Einfluß sein.

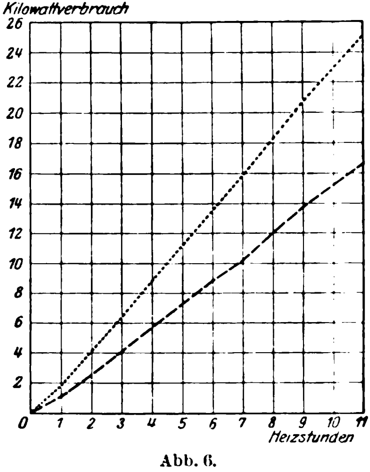


Abb. 6.
...... nicht isoliert, - - - isolierter Raum.

Abb. 6 zeigt den Kilowattstundenverbrauch, der notwendig ist, um beide Versuchsräume auf gleiche Lufttemperatur zu bringen, die nach 11 Heizstunden erreicht war. In die zugeführten Wärmeeinheiten umgerechnet ergibt hier 21 672 W. E. bzw. 14 276 W. E., d. h. das isolierte Haus ermöglicht gegen das nicht isolierte eine Brennstoffersparnis von 46%. Setzt man die ausgenutzte Wärme, d. h. die tatsächlich erreichte Zimmertemperatur dividiert durch die zugeführten Wärmeeinheiten des isolierten Hauses ins Verhältnis zu der des nicht isolierten, so erhält man 0,056 : 0,039 oder in Prozenten ausgedrückt eine Ausnutzung im isolierten Hause, die 42% besser ist, als im nicht isolierten. Nach dem subjektiven Empfinden war es im isolierten Hause sowohl während der ersten Stunden der Anheizzeit, als auch in den letzten Stunden der Abkühlungszeit im Zimmer erträglich, obwohl die Lufttemperatur nur 10,5—12,5° C betrug. Im nichtisolierten Hause war es dagegen in der Anheizzeit, die die gleiche Lufttemperatur wie das isolierte zeigte, bei längerem Verweilen kalt zu nennen. Es erklärt sich dieses Kälteempfinden in dem nicht isolierten Hause selbstverständlich dadurch, daß der menschliche Körper durch Strahlung an die Raumwände um so mehr Wärme verliert, je tiefer

temperiert diese sind. Modellversuche haben ergeben, daß bei nicht isolierten Wänden die Oberflächentemperaturen der Wände während der Anheizung recht lange erheblich tiefer als die Lufttemperaturen bleiben, während bei innen isolierten Wänden die Oberflächentemperatur sich schnell auf dieselbe Höhe wie die der Luft einstellt. In meinen eben beschriebenen Versuchen habe ich mangels der notwendigen Meßinstrumente diese Oberflächentemperaturen zwar nicht gemessen, es ist aber mit Sicherheit anzunehmen, daß in den wirklich ausgeführten Häusern die Verhältnisse ebenso liegen wie in den Laboratoriumsmodellen*).

Der Versuch, unter Berücksichtigung der *Wärmeverluste* zu einem rechnungsmäßigen Ergebnis des Wärmebedarfes eines Wohnraumes bzw. Hauses zu gelangen, ist seit langem in der Heizungsindustrie üblich. Es ist aber nicht ohne weiteres angängig, Berechnungen dieser Art mit unserem Ergebnis vergleichen zu wollen. Die Berechnungen der Heizungsindustrie, die fast ausschließlich für dauernd im Betrieb gehaltene Zentralheizungsanlagen Verwendung finden, sind eigentlich nur auf solche Räume anwendbar, die sich im Beharrungszustande befinden, in denen also durch die Art der Heizung Temperaturschwankungen ausgeschlossen sind. Nun gibt es zwar streng genommen keinen absoluten Beharrungszustand in irgendeinem den Einflüssen der Witterung ausgesetzten Hause, und darum hat auch die Heizungsindustrie den für die Berechnung benutzten Werten Zuschläge aus der Erfahrung hinzugefügt, die diesen Fehler auszugleichen suchen. Die technische Berechnung geht zudem immer von einer Temperaturdifferenz von 40° C zwischen innen und außen aus, die in der Mehrzahl der Fälle wenigstens für unsere deutschen Verhältnisse zu den Ausnahmen gehört. Es können derartige Berechnungen, die auch für die von mir untersuchten Siedlungshäuser aufgestellt wurden, deshalb nur so verwandt werden, daß man das Verhältnis des isolierten zu dem nicht isolierten einmal nach den heiztechnischen Berechnungen, das andere Mal nach den praktischen Versuchsergebnissen vergleicht. Nach der Tabelle 1 S. 116 hat das isolierte Haus der Siedlung Lichtenrade in der Berechnung nach den Grundsätzen und Zahlen der Industrie einen stündlichen Wärmeverlust von 1780 W.E., das nicht isolierte dagegen einen von 2550 W.E. Es ist also nach den technischen Aufstellungen mit einer Brennstoffersparnis von ca. 30% zugunsten des isolierten Raumes zu rechnen.

*) Interessant war ein Vergleich der Temperaturen der Wandoberfläche durch Betasten mit der Hand. Durch Zufall war in einem anderen geheizten Raume des isolierten Hauses unter dem Fensterbrett ein Wandstreifen von etwa 25 cm Breite unisoliert geblieben. Der isolierte Teil dieser Wand war in allen Teilen dem Empfinden der Hand nach gleichmäßig warm; auf dem kurzen, nicht isolierten Streifen aber ausgesprochen kalt zu nennen.

Der stündliche *Wärmebedarf*, den ich in der Heizzeit bei meinen Versuchen festgestellt habe, kann natürlich nicht mit dem durch Rechnung gefundenen, sich auf einen ganzen Tag beziehenden *stündlichen Verlust* verglichen werden, wohl aber dürfte es statthaft sein, die Verhältniszahlen einander gegenüber zu setzen. Hier zeigt es sich nun, daß die Ersparnis im praktischen Versuch mit 46% günstiger abschneidet als das rechnerische Ergebnis von 30% erwarten ließ. Dieser Unterschied zwischen dem rechnerischen und praktischen Ergebnis beruht offenbar darauf, daß bei den Berechnungen der Betrag derjenigen Wärmemenge,

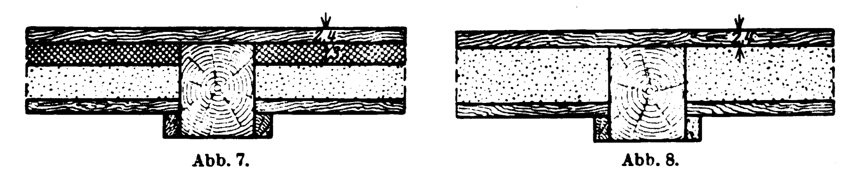


Abb. 7. Abb. 8.

die täglich in den Wänden aufgespeichert wird, für beide Häuser als gleich eingesetzt wird, während er in Wirklichkeit bei dem isolierten Hause durch weitgehende Ausschaltung des dahinter liegenden Mauerwerks ein viel geringerer ist.

Bei einer zweiten in gleicher Weise durchgeführten Versuchsreihe in denselben Häusern war in dem isolierten Hause vorher noch die Decke

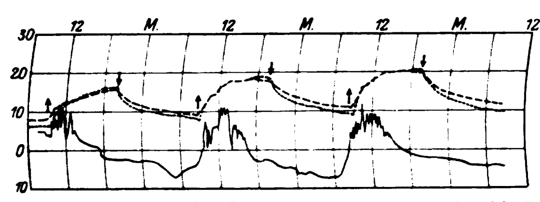


Abb. 9. 22. bis 24. II. 1924. Kurvenbezeichnung wie Abb. 5.

und der Fußboden durch Einlegen von Torfoleumplatten isoliert worden, um festzustellen, ob die Verminderung einer Wärmeabgabe an die ungeheizten darüberliegenden Schlafzimmer und an den Keller sich in der Beheizung stark auswirken würden. Nichts geändert wurde natürlich an den beiden Zimmertüren und den Fenstern, durch die sicherlich die meiste Wärme abfließt (Abb. 7 und 8).

Dieser zweite Versuch wurde 3 Tage nach dem vorhergehenden vorgenommen, nachdem die Räume beide stark ausgekühlt waren. Abb. 9 gibt die Thermographenkurven der beiden Versuchsräume und der Außenluft. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen der Heizung vor und nach Isolierung des Fußbodens und der Decke ist aus den Kurven weder in der Anheiz- noch in der Abkühlungszeit zu entnehmen, die Abfallkurve des isolierten Hauses im ersten und zweiten Versuch deckt sich sogar

vollkommen bei fast gleichen Nachttemperaturen (bis — 7 °C). Wohl hatte man subjektiv das Empfinden, daß der Fußboden nach der Isolierung wärmer war als vorher, jedoch ließ es sich mangels thermoelektrischer Messungseinrichtung nicht nachprüfen. Es ist somit anzunehmen, daß in einem Hause, dessen gesamte Außenwände isoliert sind, eine Sonderisolierung der Innenwände und Decken unter normalen Bedingungen nicht nötig ist.

Eine weitere Untersuchung wurde an zwei Häusern der Siedlung Hachland bei Neustadt am Rübenberge, Provinz Hannover, vor-

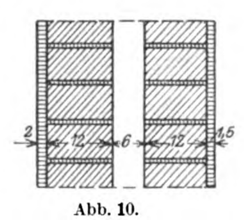


Abb. 10.

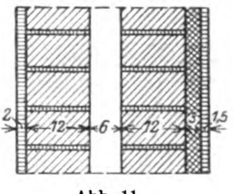


Abb. 11.

genommen. Die Häuser lagen mit der Front nach Westen auf offenem Felde an der Landstraße und enthielten ein Erdgeschoß und ein ausgebautes Dachgeschoß. Der Grundriß jeder Wohnung wies im Erdeschoß den untersuchten Wohnraum (3,60 × 3,77 × 2,30 m), eine zweite Stube, Küche, Spülküche, Treppenhaus und einen Viehstall auf. Kellerräume

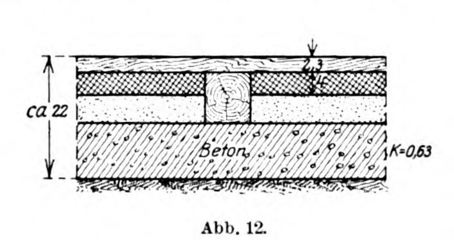


Abb. 12.

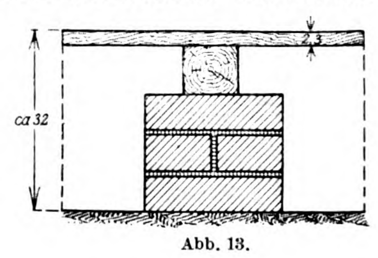


Abb. 13.

waren nicht vorhanden. Das einfache Fenster der untersuchten Räume ging nach Westen. Die Wandkonstruktion der Außenmauer bestand bei beiden Häusern aus 2 cm Außenputz, 12 cm Ziegelmauer, 6 cm Luftschicht, 12 cm Ziegelmauer und 1,5 cm Innenputz (Abb. 10).

In dem isolierten Hause waren unter dem Innenputz noch 3 cm starke Torfoleumplatten angebracht (Abb. 11). Die Decken waren gleich gebaut. Der Fußboden bestand im isolierten Hause aus einer auf das Erdreich aufgebrachten Lage von 10 cm Beton, darauf die Trägerbalken mit Zwischenschüttung von Schlacke, auf diesen 4 cm starke Torfoleumplatten, abgedeckt mit 2,3 cm starken Holzdielen (Abb. 12). In dem nicht isolierten Hause bestand der Fußboden nur aus einem 32 cm über dem Erdreich auf Trägerbalken liegenden Dielenbelag von 2,3 cm starkem Holz (Abb. 12).

Der Luftraum hatte keine Verbindung mit der Außenluft. Der Fußboden war hier angefault, da in dem Luftraum oberhalb des Erdreiches etwa 5 cm hoch Wasser stand. Die einzelnen Bretter waren stark gequollen und schwarzstreifig. Im ausgebauten Dachgeschoß lag ein Schlafzimmer und ein Bodenraum. Die einfachen Fenster wurden abgedichtet. *Geheizt wurde bei diesen Versuchen mit Gasöfen gleicher Bauart.* Der Heizwert des Gases betrug nach Angabe der zuständigen Gaswerke 4300 W.E. pro cbm. Es muß betont werden, daß die Gasofenbenutzung trotz gleicher Öfen wegen der verschiedenen Zugkraft der Schornsteine für Versuchszwecke nicht das Ideal darstellt. Als einzeln dastehende Versuche würden diese nicht ein unbedingt zuverlässiges Ergebnis gewährleisten. Da aber die Versuche in den mit elektrischen Öfen geheizten Häusern gleichartige Ergebnisse zeigten, kann man auch diesen einen nicht zu vernachlässigenden Wert beimessen. Bei diesem Objekt wurde in dem ersten Versuche so geheizt, daß die Öfen in beiden Haustypen gleiche Gasmengen verbrauchten, im zweiten dagegen so, daß mit verschiedenen Gasmengen die gleiche Lufttemperatur am Schlusse der neunstündigen Heizzeit erreicht wurde. Am ersten Heiztage des ersten Versuches (s. Abb. 14) (gleiche Gasmengen) herrschte bei Schnee- und Regenfällen ein starker Sturm, der die Außenwände der Versuchsräume traf, am zweiten und dritten Tage nur schwacher Wind, wobei am zweiten Tage noch leichter Regen niederging, während am dritten die Wände unter zeitweiser Einwirkung der Sonne standen. Die an den beiden letzten Heiztagen in den Räumen erreichten Lufttemperaturen stellten sich bei je 4,8 cbm Gasverbrauch auf 23 bzw. 26° im isolierten und 22 bzw. 23° im nicht isolierten Raume. Dabei wurde am 2. Tage des Morgens durch Lüftung der beiden Räume gleiche Temperaturen hergestellt und dann die Gasheizung in Betrieb gesetzt. In der Anheizzeit stieg die Lufttemperatur im isolierten Hause schneller an, um am Ende der 9stündigen Heizzeit 1—2° Differenz zugunsten des isolierten zu zeigen. Am ersten Tage brachte ein starker Sturm einen kleinen Temperatursturz der Außenluft*). Am zweiten Heiztage, an

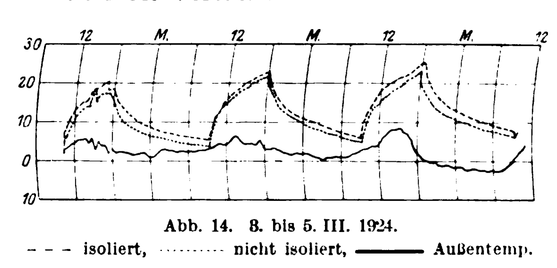


Abb. 14. 8. bis 5. III. 1924.
– – – isoliert, ·········· nicht isoliert, ——— Außentemp.

*) Vielleicht ist die kleine Zacke, die etwa 15—20 Minuten später gleichsinnig bei der Innenluft des nicht isolierten Hauses zu bemerken ist, hierauf zurückzuführen und ebenso die im isolierten Zimmer etwa 2 Stunden später auftretende, deren Verzögerung durch den besseren Wärmeschutz der isolierten Wand zu erklären wäre.

dem der starke Windeinfluß nachgelassen hatte, steigen die beiden Anheizkurven bei gleichem Gasverbrauch ziemlich gleich schnell an, und erst nach 2 Stunden gehen sie auseinander, um für das isolierte Haus mit 1° C höher nach 9stündiger Heizung abzuschließen. Am dritten Tage geht bei gutem Wetter und ansteigender Außenlufttemperatur die Kurve des isolierten Hauses schneller in die Höhe und erreicht auch am Ende der Heizzeit eine Temperaturdifferenz gegenüber dem nicht isolierten von $2^1/_2$° C. In diesem Versuche hat sich also auch bei stürmischem Wetter die Wandisolation bewährt: Der Wärmeschutz verhindert unter solchen Umständen eine stärkere Abkühlung der Wandoberfläche im Innern. Die Innenluft gibt infolgedessen weniger Wärme an die Wandoberfläche ab. Dadurch wird bei stürmischem Wetter bald ein großer Unterschied in dem zur Erwärmung der einzelnen Räume notwendigen Brennstoffverbrauch hervortreten. Inwieweit die verschiedene Gestaltung der Fußböden, deren Wärmedurchgangszahlen sich verhalten wie 0,63 : 2,71, auf die Innenraumtemperatur eingewirkt hat, ist schwer festzustellen. Da beide Außenwandkonstruktionen abgesehen von der Isolierung gleich ausgeführt sind, müßte man eigentlich, wenn diese unbestimmbaren Momente nicht mitspielten, den besseren Stand des isolierten Hauses ganz und gar der Isolierung zugute rechnen können.

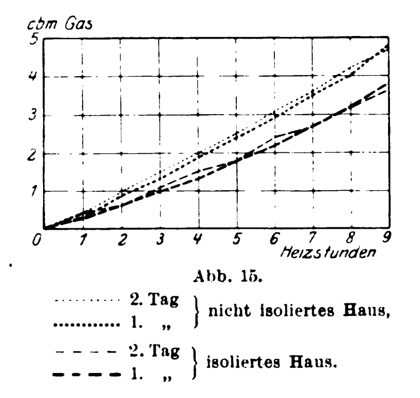


Abb. 15.

2. Tag } nicht isoliertes Haus,
1. „

2. Tag } isoliertes Haus.
1. „

In der Abkühlungszeit fallen in den beiden ersten Stunden die Temperaturen ziemlich gleich schnell ab, in der weiteren Zeit sinkt an dem ersten stürmischen Tage dann die Temperatur in dem nicht isolierten Hause in etwas steilerer Kurve. An den sturmfreien Tagen entsprechen die Abfallkurven des isolierten und des nicht isolierten Hauses einander.

In einem zweiten Versuche an denselben Häusern war mit verschiedenen Gasmengen geheizt worden, um im Innenraume die gleiche Lufttemperatur am Ende der Heizzeit zu erreichen. Abb. 15 gibt den Verbrauch in cbm Gas in den 9 Heizstunden an. Am ersten Tage zeigt der Verbrauch eine gleichmäßig ansteigende Differenz, die am Schlusse der 9. Stunde genau 1cbm betrug; am zweiten mußte, um die Lufttemperatur in beiden Häusern auf gleicher Höhe zu halten, im isolierten Hause die Gasleitung mehrmals gedrosselt werden, das Ergebnis im Verbrauch stellt sich auf eine Differenz von 1,1 cbm Gas. Den Verlauf der Lufttemperatur dieses Versuches stellt Abb. 16 dar. Am ersten Tage

war in dem nicht isolierten Raume, wie die Kurve zeigt, die Temperatur immer etwas höher, als im isolierten. Es zeigt dies also, daß etwas zu viel Wärme zugeführt wurde, man also mit geringerem Gasverbrauch ausgekommen wäre. Hieraus ergibt sich, daß bei richtiger Bemessung des Gasverbrauches die Differenz zwischen den beiden Räumen ein klein wenig geringer wäre. Erst in den letzten 3 Stunden nähert sich die Kurve des isolierten der des nicht isolierten und erreicht in der 9. Stunde die gleiche Höhe. Der zweite Versuchstag zeigte trübes Wetter und tiefere Außenlufttemperatur. Die Anheizkurven konnten etwa gleich gehalten werden bei einem Gasverbrauch von 3,6 bzw. 4,7 cbm. — Die Abkühlungskurven decken sich fast. Die bei anderen Versuchen gefundene höhere Temperatur isolierter Häuser am Ende der Abkühlungszeit konnte hier nicht festgestellt werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sich dies dadurch erklärt, daß im Gegensatz zu den anderen Versuchen hier die Raumluft durch die Abzugsrohre der Gasöfen mit der Außenluft in Verbindung stand und der dadurch bedingte starke Luftwechsel eine rasche Entfernung der gespeicherten Wärme bewirkte. Dadurch wurde der Wärmespeicher im isolierten Raume rascher erschöpft als bei den übrigen Versuchen.

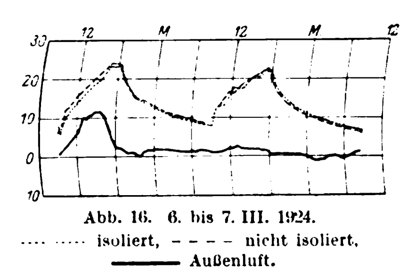
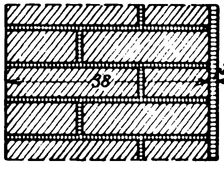


Abb. 16. 6. bis 7. III. 1924.
.... isoliert, - - - - nicht isoliert, ——— Außenluft.

Bei der durch verschiedene Heizmengen erreichten gleichen Innenraumtemperatur stellt sich das Verhältnis der verbrauchten Gasmengen auf 3,8 : 4,8, d. h. das isolierte Haus hat mit 26% Gasersparnis auf dieselbe Temperatur gebracht werden können wie das nicht isolierte. Dividiert man die planimetrischen Zahlen der Anheizkurve durch den Wert der in der gleichen Zeit zugeführten Wärmeeinheiten, so ergibt sich für das isolierte Haus gleichfalls im Durchschnitt 25% bessere Ausnutzung. Auch für dieses Objekt wurden Berechnungen des stündlichen Wärmeverlustes nach den Regeln der Heizungsindustrie aufgestellt, die für den isolierten Raum einen stündlichen Wärmeverlust von 2420 W.E., für den nicht isolierten einen von 3300 W.E. ergeben, d. h. das isolierte Zimmer bietet eine Ersparnis von 26% Heizkraft. Auch diese Werte lassen sich, wie schon früher gesagt, nur als Verhältniszahlen zwischen dem isolierten und nicht isolierten Hause verwerten. Die gleiche Gegenüberstellung hatte für den praktischen Versuch in der Anheizzeit ebenfalls 26% Ersparnis gegeben.

Den eindrucksvollsten Vergleich des Wertes einer Wandisolierung mit einem nicht isolierten Hause boten zwei Häuser der Siedlung Laatzen bei Hannover. Hier war das eine Haus in sog. Friedensbauweise aus-

geführt, das zweite Haus wies dünnere Steinwände mit Isolierung auf. Die Front der Häuser lag nach Südosten an einem abschüssigen, nach Norden ganz freien Gelände. Der Grundriß des Erdgeschosses enthielt nach der Front eine große Wohnküche, den nach Nordosten liegenden untersuchten Raum (3,9 × 4,6 × 2,5 m) eine Spülküche und Stall. In dem isolierten Hause war die Wohnküche von den Bewohnern mit einer Bretterwand in zwei Räume geteilt worden, von denen der größere als Wohnküche benutzt wurde. Die Außenmauern waren bei dem einen Hause als $1^1/_2$ Stein starke Ziegelmauer = 38 cm, bei dem anderen als



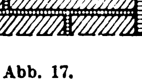


Abb. 17.

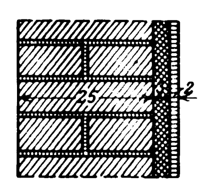


Abb. 18.

1 Stein starke Ziegelmauer = 25 cm erbaut. Die 1 Stein starke Wand war innen mit Torfoleumplatten belegt. Beide Häuser waren außen unverputzt, innen mit 2 cm Putz versehen (Abb. 17 und 18).

Die Zimmer hatten einfache dreiteilige Fenster. Die Wohnküche war unterkellert, der Versuchsraum nicht. Der Fußboden der untersuchten

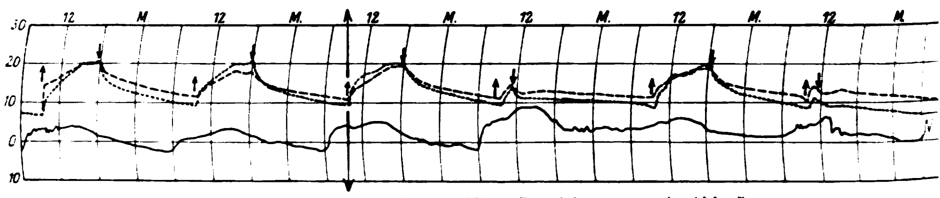


Abb. 19. 12. bis 17. III. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

Zimmer bestand aus Dielenlage auf Balkengerüst, das auf 20 cm hohen Steinsockel ruhte. Der Luftraum von 30 cm Höhe stand mit der Außenluft in Verbindung. Der Fußboden war in beiden Häusern trocken und gut, die Deckenkonstruktion war gleich. Im oberen Stockwerk lagen 3 Schlafkammern.

Geheizt wurde mit elektrischen Widerstandsöfen und zwar im nicht isolierten Hause mit einem von drei Registern und im isolierten mit einem von zwei Registern. Der Versuch wurde einmal so angestellt, daß mit verschiedener Strommenge ungleiche Zimmertemperatur erreicht wurde, das andere Mal mit angepaßter Strommenge gleiche Endtemperatur. Abb. 19 gibt die Kurven der Innentemperaturen wie der Außenluft. Vor Beginn des eigentlichen Versuches waren einen Tag lang die Zimmer

vorgewärmt, um die starken Unterschiede der verschieden bewohnten Räume auszugleichen. Trotzdem war am ersten Versuchstage das isolierte Haus zu Anfang wärmer, so daß durch eine halbstündige Lüftung die Lufttemperatur in beiden Häusern gleichgemacht werden mußte (+7° C). Nach der ersten Heizstunde hat aber das isolierte Haus trotz der Lüftung seinen früheren Temperaturzustand wieder eingeholt und erreicht dann am Ende der $8^1/_2$stündigen Heizzeit mit seiner ein Register schwächeren Heizung dieselbe Lufttemperatur wie das nicht isolierte. Bereits eine Stunde nach dem Abstellen der Öfen ist die Zimmerlufttemperatur des nicht isolierten Hauses ca. $1^1/_2$° C niedriger als die des isolierten, im Laufe der weiteren heizfreien Stunden bis zum Beginn der nächsten Heizung hält sich die Differenz auf 2° C. Da jetzt die Anfangsunterschiede zwischen den Lufttemperaturen beider Häuser nicht mehr so große sind, steigt die Lufttemperatur des nicht isolierten Hauses infolge seiner größeren Heizkörper schneller und steht nach $8^1/_2$ Stunden $2^1/_2$° C höher als die der isolierten. Nach 2stündiger Abkühlungszeit schneiden sich bereits die Kurven, und die des nicht isolierten Zimmers ist bald wieder 2° C tiefer.

Bei dem zweiten Versuch an diesen Häusern waren mit verschiedenen Wärmemengen gleiche Endtemperaturen nach $8^1/_2$stündiger Heizdauer erreicht worden (in der Abb. 19 rechts vom senkrechten Doppelpfeil). Wie stets waren beide Zimmer durch Lüftung auf die gleiche Anfangstemperatur gebracht. Die Regulierung der Zimmertemperatur mit den nicht genügende Schaltmöglichkeit bietenden elektrischen Öfen war schwierig, doch gelang es, fast gleiche Endtemperaturen zu erreichen. Die Abfallkurven stimmen in den ersten Stunden überein, dann sinkt die des nicht isolierten Hauses unter die des isolierten und hat nach 15 Stunden eine Differenz von 2° C erreicht. Nach einem heizfreien Tage wurde am dritten Tage der Versuch mit dem gleichen Ergebnis wiederholt. Die Differenz der Abkühlungszeit beträgt wieder 2° C. Es heißt dies also, daß sich eine 25 cm = 1 Stein starkes, innen isoliertes Ziegelsteinhaus mit geringerer Heizenergie beheizen läßt und daß es die einmal erreichte Temperatur länger beibehält, als ein 38 cm = $1^1/_2$ Stein starkes. Hier liegen wieder dieselben Verhältnisse vor, wie sie auf Seite 119 auseinandergesetzt sind. Der Stromverbrauch stellte sich im zweiten Versuche auf 11,1 : 13,6 K.W., d. h. das isolierte Haus ermöglichte eine Ersparnis an Heizmaterial von 22% gegenüber der sog. Friedensbauweise.

Die Berechnung nach den Regeln der Heizungsindustrie stellt für das Friedenssteinhaus einen stündlichen Wärmeverlust von rund 2860 W.E., für das isolierte einen von 2370 W.E. auf und gibt so rechnerisch für das isolierte Haus eine Ersparnis von 17%.

Es erscheint angebracht, im Zusammenhang mit diesen Versuchen auf die Bedeutung der Frage, ob einfache oder doppelte Fenster verlangt werden sollen, einzugehen. Leider scheint man sich bei der Anwendung des einen oder anderen nach Landesbrauch zu richten. Es sollten aber unbedingt einheitlich für das ganze Reich Doppelfenster für Wohnbauten vorgeschrieben werden. Wohl die neuesten Versuchsergebnisse über den Wärmedurchgang von Wänden aus einer oder mehreren Glasscheiben teilt *Kreüger-Eriksson* in seiner erwähnten Arbeit mit. Aus seiner Tabelle nehme ich folgende Anordnung heraus, um den wesentlichen Unterschied zu zeigen:

Anzahl	Wandkonstruktion	*k*-Zahl	Anzahl	Wandkonstruktion	*k*-Zahl
1	3 mm Glasscheibe	5,0	2	3 mm Glasscheiben mit 1 mm Luftzwischenraum	2.6
1	6 mm Glasscheibe	4,7	2	3 mm Glasscheibe mit 10 cm Luftzwischenraum	2.3
2	3 mm Glasscheiben, dicht aneinandergelegt	3,1	3	3 mm Glasscheiben mit je 5 cm Luftzwischenraum	1.4

Die in Deutschland bei Doppelfenstern zur Anwendung kommende Form würde am meisten den zwei 3 mm Glasscheiben mit 10 cm Luftraum entsprechen. Die k-Zahl 2,3 zeigt aber, daß durch diese Anordnung die Wärmedurchgangszahl um mehr als das Doppelte gegenüber dem einfachen Fenster ($k = 5$) heruntergedrückt wird. Hygienisch kommt dazu, daß der Aufenthalt vor jedem Fenster selbst abgesehen von der stets vorhandenen Undichtigkeit des Holzrahmens eine außerordentlich starke, einseitige Abkühlung bedingt, vor der sich z. B. die Heimarbeiterin wegen der zur Arbeit erforderlichen Lichtmenge am Arbeitsplatz nicht schützen kann. Am unverständlichsten ist es, daß die Bauwelt selbst in den Gegenden, in denen Doppelfenster fast überall angebracht werden, in den Küchen und Badestuben, die beide die größte Wrasenentwicklung zeigen, nur einfache Fenster verwendet. Durch den an den Fensterscheiben herrschenden starken Temperaturunterschied kommt es ausnahmslos bei niederer Temperatur zu Schwitzwasser- und Eisbildung an den Scheiben und Fensterrahmen und macht so im Winter in den meisten Fällen gerade in den Räumen, in denen eine planmäßige Lufterneuerung notwendig wäre, ein *Lüften unmöglich.*

Nach dem günstigen Abschluß der Untersuchungen über die Wirksamkeit der Isolation von Häusern in kalter Jahreszeit war es von Interesse, zu beobachten, wie sich die untersuchten Häusertypen *im Sommer* bewähren würden. Erfreulicherweise standen mir die im Winter geprüften Bauten dazu gleichfalls zur Verfügung. Die Art dieser Arbeit mußte naturgemäß anders sein. Zum Nachweis der Wärmeverhältnisse in den isolierten und nicht isolierten Häusern konnten nur Thermographen Verwendung finden. Die Lüftung und die Verwendung der Fensterläden war meinem Ermessen überlassen. Dank dem Entgegenkommen der Bewohner blieben die Räume unbenutzt.

Der erste Versuch in Lichtenrade wurde in der Zeit der beginnenden sommerlichen Erwärmung durchgeführt, als die Nachttemperaturen noch wenige Grade über 0° zeigten. Es wurde diese Zeit gewählt, weil

hier noch keine ins Gewicht fallende Wärme in den Mauern gespeichert war. Abb. 20 gibt die Thermographenkurven des isolierten und nicht isolierten Hauses und die der Außenluft wieder. Die Fensterläden waren bei diesem Versuche in den Stunden von etwa 12—5 Uhr nachmittags und in der Nacht geschlossen, die Zimmer wurden des Morgens etwa 30 Minuten gelüftet. Die Differenz in der Zimmertemperatur betrug am Anfang der Versuchswoche 2° C., und zwar war das nicht isolierte Haus wärmer. Die höheren Tageszacken der Außenluft lassen die Zimmertemperatur gleichsinnig steigen, indem die Temperatur des isolierten Raumes von 16° auf $17^1/_2$° C, die des nicht isolierten Hauses von 18 auf $19^1/_2$° C heraufgeht. In dem isolierten Hause macht sich die noch ziemlich große nächtliche Abkühlung in der Kurve nicht bemerkbar, im nicht isolierten dagegen tritt von der Stunde der höchsten Tagestemperatur der Innenluft bis zu Beginn der neuen Sonneneinwirkung auf die Hauswände ein Sinken um 1° C auf, um dann

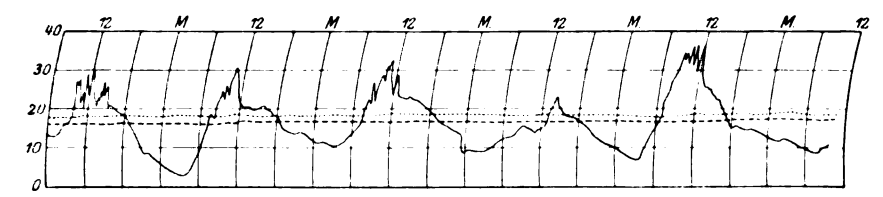


Abb. 20. 9. bis 18. VI. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

wieder einen höheren Tagesgipfel zu erreichen. Da in der Nachtzeit die hölzernen, außen vor dem Fenster liegenden Läden in beiden Häusern geschlossen waren, ist das Absinken der Temperatur in dem nicht isolierten Hause wohl wesentlich dem Wärmeverlust durch die Wände zuzuschreiben. Subjektiv war es dabei in dem nicht isolierten Hause trotz der um 2° C höherliegenden Innentemperatur kühler zu nennen, als im isolierten Hause, weil hier der menschliche Körper an kühlere Wände Wärme abgab. Während der 4 wöchigen Dauer der warmen Vorsommertemperatur, die durchschnittlich in der Sonne zwischen 40° C mittags und 8° C frühmorgens schwankte, wurden weitere Wochenkurven aufgenommen, die einen allmählichen Ausgleich der Temperaturdifferenz zwischen den beiden Häusertypen zeigen und in der vierten Woche (Abb. 21) sich fast vollkommen decken. Bei der Aufzeichnung dieser Kurve waren die Fenster gar nicht geöffnet und die Fensterläden dauernd fest geschlossen gehalten worden. Die Temperatur der Innenluft des isolierten Hauses hält sich ganz konstant auf 21° C, die des nicht isolierten zeigt jeden Tag als Nachwirkung der durch die tiefere Nachttemperatur abgekühlten Außenwände ein Absinken der Lufttemperatur um ca. 1° C, das sich ungefähr während der Stunden der

neuen Sonneneinwirkung hält, um dann wieder infolge der den Wänden mitgeteilten Sonnenwärme diesen Verlust einzuholen. Da die Fenster in beiden Häusern gleich groß und in gleicher Weise mit Dichtungsstreifen und Fensterläden geschlossen waren, ist der starke Einfluß des Fensters, das natürlich mehr Wärme durchläßt als die Wände, erheblich herabgemindert, zum mindesten aber wohl in beiden Räumen so vollkommen gleich gemacht, daß die Kurven, die allein durch die Wände bedingten Verhältnisse darstellen müssen. Es ergibt sich, daß im Sommer mit verhältnismäßig geringen Schwankungen der Außenlufttemperatur die Isolierung mit Torfoleum für den Flachhausbau wenigstens bei diesen Versuchen keinen Vorteil gebracht hat, daß vielmehr die nicht isolierten Wände eine Abkühlung der Innenlufttemperatur entsprechend der nächtlichen Außentemperatur eher gestatten. Leider ließ es sich bei diesen Versuchen wegen technischer Schwierigkeiten nicht ermöglichen, beide Häuser in den kühlen Nachtstunden planmäßig zu lüften. Es wäre dann wahrscheinlich das Ergebnis zu verzeichnen gewesen, daß das nachts ausgekühlte isolierte Haus sich bei am Tage geschlossen gehaltenen Fenstern länger auf dieser Temperatur gehalten hätte als das nicht isolierte. Gelegentliche kurze Frühmorgenlüftungen zeigten dies auch, systematisch ließ es sich aber wegen der Unzuverlässigkeit der Bewohner nicht prüfen.

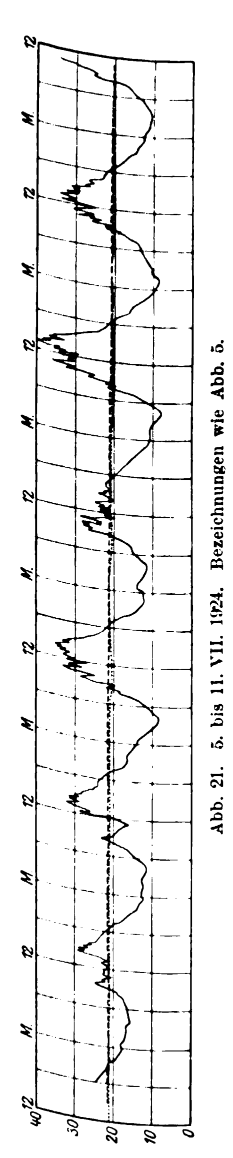


Abb. 21. 5. bis 11. VII. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

Die Sommerkurven der Siedlungshäuser in Hachland gibt die Abb. 22. Die nächtlichen Außentemperaturen gehen bis auf 8° C herunter, während der höchste Tagespunkt auf der Sonnenseite in den ersten drei Tagen etwa 26° C ist. Wieder wurden die Fenster nicht geöffnet und die Fensterläden während des ganzen Versuches geschlossen gehalten. Die in den Wintermonaten als störend wirkende Verbindung der Innenluft mit der Außenluft durch die Schornsteine hindurch war durch möglichst vollkommenes Abdichten der Öfen beseitigt worden. Das Ergebnis der Kurven dieses Versuches kommt dem des 2. Lichtenrader Sommerversuches nahe. Die Temperaturunterschiede in dem nicht isolierten und isolierten Raume sind

nur unwesentlich. Das isolierte Haus zeigt auch hier in der Innenlufttemperatur keine Tagesschwankungen, die freilich auch in dem nicht isolierten nur in geringem Grade auftreten.

In den Laatzener Sommerversuchen stand das 38-cm-Steinhaus mit dem 25-cm-Steinhaus zum Vergleich. Den Haupteinfluß auf die Zimmertemperatur hatte unzweifelhaft das dreiteilige, einfache Fenster, das nicht mit einem hölzernen Fensterladen zu verschließen war. Lediglich durch einen dünnen Stoffvorhang konnte der direkte Einfall der Sonnenstrahlen in das Zimmer verhindert werden. Die Außenlufttemperatur ging des Nachts bis auf $+6°$ C herunter, während in der Sonne bis

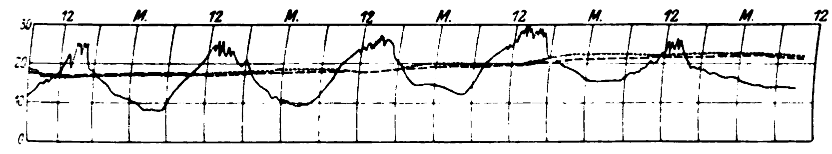


Abb. 22. 9. bis 18. VIII. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

30° C gemessen wurden (Abb. 23). Bei den kühlen Morgentemperaturen ist anzunehmen, daß die in den Sonnenstunden in den massiven Ziegelwänden täglich aufgespeicherte Wärme stets zum größten Teile wieder abgegeben wird und daß so kein größerer Wärmevorrat in den Wänden vorhanden ist. Wird nun der Zimmerluft hauptsächlich durch das große Fenster erhebliche Wärme zugeführt, so muß die Innenraum-

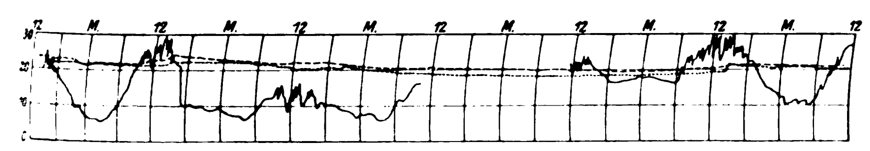


Abb. 23. 31. VII. bis 6. VIII. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

temperatur des isolierten Hauses diese Wärmemenge vollkommen aufnehmen, weil eine Abgabe der zugeführten Wärme, abgesehen von einer Speicherung in den Einrichtungsgegenständen, nur an die nicht isolierten, aber auch nächtlich nur gering ausgekühlten Innenwände des Hauses und an die dünne Putzschicht auf der Torfoleumverkleidung der Außenwände stattfinden kann. Das Torfoleum selbst wird infolge seiner Isolierfähigkeit ($\lambda = 0{,}0335$) einen schnellen Wärmeübergang an die hinter ihm liegende Steinwand verhindern und freilich auch umgekehrt von der Steinwand aus einen Übergang an die Innenluft nicht zulassen. Im nicht isolierten Hause dagegen wird die der Innenluft durch das Fenster zugeführte Wärme sowohl an die Einrichtungsgegenstände und an die Innenwände, wie auch besonders an die tiefer temperierten Außenwände abgegeben werden und dadurch nicht die

hohe Lufttemperatur des isolierten erreichen. Vergleicht man mit dieser Überlegung die Werte der Innenlufttemperatur der Abb. 23, so wird sie vollständig bestätigt. In den heißen Tagesstunden steigt die Temperatur des isolierten Hauses durchschnittlich 2° C höher als die des nicht isolierten, mehrere Stunden nach dem Absinken der Außenlufttemperatur nähern sich die Kurven beider Häuser entsprechend dem nächtlichen Temperaturabfall und dann steigt die Innenluft des isolierten Hauses wieder um etwa 2° C höher. Der Verlauf bei der Innentemperatur korrespondiert mit dem der Außenluft so genau, daß bei warmen Nächten das Heruntergehen der Temperatur des isolierten Hauses zu der des nicht isolierten Hauses ausbleibt, ja daß nach der fehlenden Abkühlung in der Nacht vorher die Kurve des nicht isolierten Hauses unter dem Einfluß der hohen Tagestemperatur im Verlaufe von etwa $^1/_2$ Stunde, nachdem vermutlich die Eigenwärme der Außenmauern durch die 8stündige Sonnenbestrahlung ziemlich hoch gestiegen ist, sich zu der Höhe des isolierten erhebt. Dadurch ist wieder der Zustand des zweiten Lichtenrader Versuches erreicht, bei dem nach längerem Anhalten sommerlicher Hitze kein Unterschied zwischen der Innenluft der beiden Häuser sich gezeigt hatte.

Alle bisher mitgeteilten Sommerversuche hatten infolge des ungünstigen Sommerwetters des Versuchsjahres keine eigentlichen hochsommerlichen Außentemperaturen aufzuweisen, und so muß man zunächst sich damit begnügen, das Ergebnis von Untersuchungen unter derartigen Verhältnissen zu mutmaßen, wo also lang anhaltende heiße Tage mit geringen Niederschlägen und Nächte vorherrschen, die keine wesentliche Abkühlung der Tagestemperatur bringen. Es wird in diesem Falle die Erwärmung des Zimmers durch die Fenster hindurch in beiden Häusertypen gleichartig sein, die Weitergabe der Wärme von der Zimmerluft an die Umfassungswände wird sich nach der Wärmeleitfähigkeit und der Eigentemperatur der Wände richten. In einem heißen Sommer wird das nicht isolierte Mauerwerk ein starkes Wärmereservoire bilden, und es wird in diesem Falle zweifellos der Wärmefluß von der überhitzten Wand an die Innenluft gehen. Im isolierten Hause wird dieser Wärmeübergang von der wärmespeichernden Außenmauer zur Innenluft durch die Isolierung erschwert werden. So wirken für das nicht isolierte Haus zwei Faktoren zur Erwärmung der Innenluft, während für das isolierte praktisch nur der Wärmedurchgang durch das Fenster eine Rolle spielen wird. Es müßte also in der Zeit der heißen Tage und wenig abgekühlten Nächte ein Haus mit Isolierung der Außenmauern kühler sein und in der Übergangszeit mit warmen Tagesstunden und verhältnismäßig tief temperierten Nächten wieder das isolierte Haus infolge seiner mangelnden Abkühlungsmöglichkeit wärmer sein als ein nicht isoliertes. Die letzte Annahme haben die bisher angeführten

Untersuchungen bestätigt, für die erste geben Versuche einen Anhalt, die in dem isolierten bzw. nicht isolierten, aber ausgebauten Dachgeschoß der schon erwähnten Häuser in der Hachlander-Siedlung ausgeführt wurden. Die Konstruktion der Wände und die Lage im Hausplan zeigen die Abb. 24 und 25.

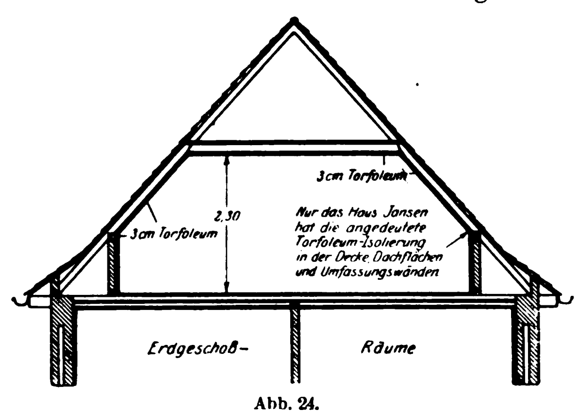


Abb. 24.

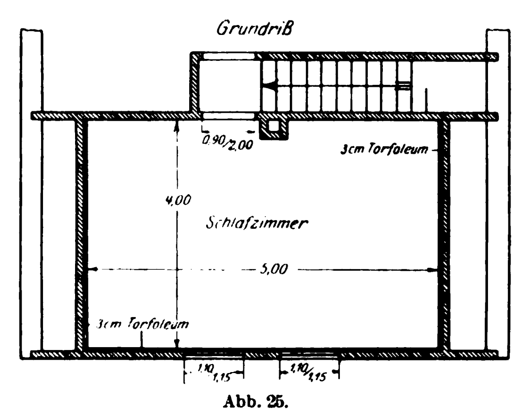


Abb. 25.

Hieraus ist ersichtlich, daß ein Teil der Zimmerwand von der Dachschrägung selbst gebildet wird. Die Fensterseite des Dachraumes ist in der gleichen Weise als Hohlwand emporgeführt, wie es vorher beschrieben wurde. Die zwei einfachen Fenster waren während des Versuches nur mit leichten Zuggardinen verhängt. Die Isolierung war im Dachgeschoß so vorgenommen, daß außer der Fensterseite die beiden daran anstoßenden Wände, die Dachschrägung und die Decke innenisoliert war. Die Größe

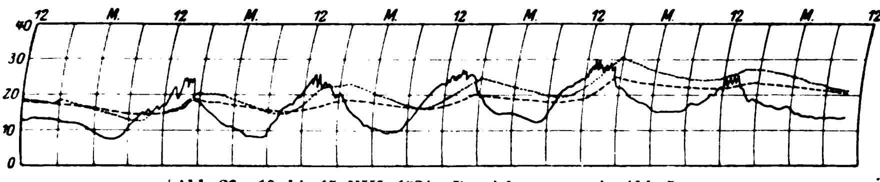


Abb. 26. 10. bis 15. VIII. 1924. Bezeichnungen wie Abb. 5.

des Versuchsraumes betrug 5,00 × 3,80 × 2,30 m. Das Treppenhaus trennte das Zimmer von dem nicht ausgebauten Bodenraum. Abb. 26 gibt die Temperaturkurven dieser Dachgeschosse. Bei mittlerer Außenlufttemperatur ohne Sonnenbestrahlung des Hauses ist die Lufttemperatur im Innern beider Häuser ungefähr gleich hoch, bei steigender Außenlufttemperatur steigt mit der Dauer des Sonneneinflusses

die Lufttemperatur des nicht isolierten Hauses, bis sie im Laufe einer Reihe warmer Tage gegenüber dem isolierten Raume eine Differenz von 5° C erreicht hat. Allerdings nimmt auch die Luft im Innern des isolierten Hauses zu, aber sie erreicht nie die Höhe des anderen. In der Abkühlungszeit macht sich der Nachteinfluß im nicht isolierten bedeutend stärker bemerkbar als im isolierten, freilich ist auch in der Nacht die Temperatur des isolierten Hauses nicht höher als die des nicht isolierten. Gibt dieser Versuch auch nicht ganz das Bild wieder, das von den Untersuchungen an einem heißen Hochsommer erwartet wurde, so zeigt es doch, daß der Wärmedurchgang und die Speicherung nicht isolierter Wände ganz erheblich die Innentemperatur steigen läßt gegenüber dem gleichen isolierten System. Es kommt bei diesem Objekt weiter hinzu, daß die Abkühlung, die von dem Erdreich her wirkt, nicht so unmittelbar zum Ausdruck kommt wie im Erdgeschoß. Es zeigt also dieser Versuch, daß die vorher angenommenen Betrachtungen durchaus wahrscheinlich sind, wenn auch noch einzelne Fragen, wie die Isolierung aufgestockter Häuser, später zu prüfen bleiben.

Das letzte Beispiel des teilweise in der Wandstärke eines Fachwerkbaues gebauten, isolierten Dachgeschosses ergibt doch recht erhebliche Vorteile der Isolierung für die Kühlhaltung von Räumen in heißen Sommertagen. Es könnte sich dies z. B. in hygienischer Beziehung dadurch auswirken, daß die in den überhitzten oberen Stockwerken städtischer Reihenhausbauten stets vorhandene vermehrte Säuglingssterblichkeit herabgemindert werden könnte. Die sog. eigenen Wärmequellen des Großstadthauses ließen sich besonders durch die Isolierung der an den Küchenherd grenzenden Wände und die dadurch erschwerte Wärmespeicherung im Mauerwerk verringern und auch die Wärmeaufnahme der Zimmerwände von der Innenluft aus bzw. die Wärmeabgabe der durch die Besonnung stark aufgespeicherten Außenwände wäre herabgesetzt. Dadurch würde es möglich, die Überhitzung wirksam zu bekämpfen und damit eine Ursache der Sommersterblichkeit der Kleinkinder zu verringern. Auch für den Erwachsenen wird durch die Innenisolierung der Zimmer etwas von der Hundstagsglut, die im Sommer so schwer auf ihm lastet, abgenommen und der Aufenthalt in der Wohnung auf diese Weise ihm nicht zur Qual, wie mir die Bewohner von innenisolierten Räumen denn auch auf Grund ihrer eigenen praktischen Erfahrungen bestätigen konnten.

Die Versuche haben also in manchen Fällen auch für den Sommer eine wesentliche Überlegenheit der Innenisolation erwiesen. In allen Fällen ergaben sie eine beträchtliche Ersparnis an Heizkosten im Winter.

Mit der Ersparnis an Heizkosten ist jedoch das Problem vom wirtschaftlichen Standpunkte aus noch nicht erschöpft; denn es wäre eine

fragliche Sparsamkeit, wenn dieses Ergebnis mit weit höheren Anlagekosten eines isolierten Hauses gegenüber dem sog. Friedenssteinhaus bezahlt würde. An sich wäre die Isolierung ja schon vom Standpunkte des Arztes unbedingt wegen der hygienischen Vorzüge für den Wärmehaushalt des menschlichen Körpers zu fordern, und man könnte daher den Herstellungspreis unberücksichtigt lassen, wenn wir in Deutschland noch in der Zeit des Überflusses wie vor dem Kriege lebten. Hygiene treiben heißt aber heute mehr denn je, nicht Utopien nachjagen, sondern von dem wirtschaftlich Erreichbaren das Höchste für die Gesundheit und die Volkswirtschaft herausholen. So seien denn zum Schluß einige wirtschaftliche Fragen erörtert

Bei der Betrachtung der Baukosten verschiedener Bautypen wird man von vornherein eine Teilung vornehmen müssen, dergestalt, daß bei gleich großen Innenausmaßen der Räume alle Arbeiten nach Fertigstellung des Rohbaues aus dem Vergleiche ausscheiden; denn nur bei dem Rohbau selbst und seinen Vorbereitungsarbeiten kann es sich erweisen, ob z. B. ein 38 cm starkes, nicht isoliertes oder ein 25 cm starkes, innen isoliertes Ziegelsteinhaus in den Anlagekosten teurer ist. Unberücksichtigt mögen hier bleiben die eventuell bei den schwächeren Mauern geringeren Ausschachtungen des Baugrundes, gewisse Ersparungen an dem Transport des Baumaterials u. a. Es wird sich vor allem darum handeln, die reinen Kosten der Maurerarbeiten einander gegenüber zu stellen.

Der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr.-Ing. *Rudolf Flügge*, dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche, verdanke ich eine Baukostenrechnung für den Quadratmeter Mauerwerk der untersuchten Baukonstruktion. Er hat die Kosten ermittelt für die Umfassungswände eines Zweifamilien-Doppelhauses von 99,23 qm Grundfläche. Danach stellte sich am 31. X. 24 für Berliner Verhältnisse

72 qm Mauerwerk des Erd- und Dachgeschosses, 38 cm stark aus Ziegelstein in Kalkmörtel erstellt und auf der Innenseite verputzt

an Lohn 5,20 M.
Material 9,80 M. = qm 15 M. = 1080 M.

72 qm desgl. 25 cm stark auf der Innenseite mit 3 cm starker Torfoleumplatte bekleidet, diese zur Aufnahme des Putzes mit Drahtgeflecht bespannen und mit Gipskalkmörtel putzen

an Lohn 4,50 M.
Material 9,70 M. = qm 14,20 M. = 1022,40 M.

Aus diesen Berechnungen geht eindeutig hervor, daß zumindest die 25-cm-Steinwand mit Isolierung nicht teurer als die 38-cm-Bauwand, ja sogar noch um ein geringes billiger herzustellen ist. Es ist dadurch zur Genüge bewiesen, daß vom Standpunkte des Wirtschaftlers keine Einwendungen gegen die neue Bauweise zu erheben sind. Damit wird

das Gewissen des Hygienikers entlastet, wenn er für dünnere, aber isolierte Wände aus Gründen der Wärmeökonomie eintritt.

Auch die Arbeitszeit, in der 1 qm Mauerwerk der beiden Bauweisen herzustellen sind, hat mir Herr Dr. *Flügge* berechnet und die Ergebnisse freundlichst zur Verfügung gestellt. Er setzt für 38-cm-Mauer

2 Mauerstunden
1 Trägerstunde
0,45 Putzerstunde
0,15 Putzerträgerstunde;

für die 25-cm-Mauer einschließlich des Anbringens einer 3 cm starken Torfoleumplatte, Putzträger usw.

1,2 Maurerstunden
0,6 Trägerstunden
0,6 Bauarbeiterstunden
0,45 Putzerstunden
0,15 Putzerträgerstunden.

Es zeigt sich auch hier, daß die Ausführung der dünneren isolierten Wand eher weniger Zeit erfordert als die 38-cm-Wand, was unter Umständen für ein Arbeiten an Tagen, an denen Frost droht, von Bedeutung werden kann. Für Siedlungsbauten, die schnell bezugsfertig sein sollen, wird sich eine Innenisolierung sicherlich von Vorteil erweisen, da stärkere Außenwände längere Zeit zum Austrocknen gebrauchen und nach vielfach bestehenden Vorschriften vorher nicht der vollständige Innenausbau fertig gestellt werden darf. Dagegen wird z. B. bei Torfoleumplatten infolge ihrer Wasser abweisenden Imprägnierung die Wohnung viel eher schlüsselfertig hergestellt werden können, weil die Nässe der Außenmauern der inneren Fertigstellung nicht schadet und der Putz und die leichteren Zwischenwände solcher Häuser schnell ausgetrocknet werden können. Es wird also so die Innenisolierung die Möglichkeit bieten können, bei schnell fällig werdendem Bedarf an Wohnraum diesem Anspruch leichter nachzukommen, ohne die Wohnungsinhaber zu sog. Trockenwohnern zu machen, und damit auch diesen gesundheitlichen Nachteil unter Umständen zu vermeiden.

Zusammenfassung.

Bei Siedlungsbauten verschiedener Wandkonstruktion war jedesmal eins der Vergleichshäuser innen mit Torfoleumplatten isoliert. Es wurden bei den Winterversuchen die Zimmer geheizt, die zugeführte Wärmemenge und die erreichte Innenlufttemperatur registriert. Es zeigte sich:

1. Das ein Stein starke, isolierte Ziegelhaus hat gegenüber dem eineinhalb Stein starken nicht isolierten eine Brennstoffersparnis von rund 22%.

2. Bei einer mit Mittelluftschicht erbauten Außenmauer beträgt die durch Innenisolierung erzielte Ersparnis 26%.

3. Ein mit ein Stein starker Vollmauer und Isolierung erbautes Haus weist gegenüber einer mit Luftschicht und zweimal 12-cm-Ziegelsteinen hergestellten Wand eine Brennstoffersparnis von rund 46% auf.

Sommerversuche an den gleichen Häusern wurden dergestalt vorgenommen, daß die Erwärmung der Innenräume durch den Einfluß der Witterung in bezug auf Lufttemperatur und Wirkung der Wärmespeicherung in den gleichen Häusern gemessen wurde. Hierbei konnte festgestellt werden, daß in den Flachhaussiedlungen zu Beginn der warmen Jahreszeit die isolierten Häuser in den Zimmern eine meist um ca. 2° tiefere Lufttemperatur aufwiesen als die nicht isolierten Häuser. Bei fortschreitender Erwärmung am Tage und in den Nächten bietet eine Isolierung der Hauswände dagegen keinen Vorteil gegenüber den nichtisolierten, erst bei hoher Tagestemperatur und längerer Einwirkung der Sonnenbestrahlung auf die Außenwände übersteigt wiederum die Innenraumtemperatur des nicht isolierten Hauses die des isolierten, d. h. hier wird die Isolierung auch an heißen Sommertagen zu einem guten Wärmeschutz für das Innere.

Eine Innenisolierung der Hauswände ist hygienisch besonders von Bedeutung für den Aufenthalt der Menschen in solchen Wohnungen, deren Außenmauern, wie in den Siedlungsbauten, in dünnerer Wandstärke hergestellt sind. Auch für Bauten, die nicht mehr unter der Not der nachkriegerischen Wirtschaftsschwierigkeiten aufgeführt werden, müßte sich die Beibehaltung von Wärmeschutz-Isolierung durchsetzen, um mit neuartigen Bauweisen Baumaterial zu sparen und den Bewohnern nicht nur eine der sog. Friedensbauweise gleiche, sondern wärmewirtschaftlich bessere, d. h. hygienischere Wohnung zu bieten.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Bugge, Andr.*, Ergebnisse von Versuchen für den Bau warmer und billiger Wohnungen. Übersetzt von Frhr. Grote. Julius Springer 1924. — [2]) *H. Kreüger-Eriksson*, Untersuchungen über das Wärmeisolierungsvermögen von Baukonstruktionen. Übersetzt von Frhr. Grote. Julius Springer 1923. — [3]) *Korff-Petersen-Liese*, Der Einfluß von Wandkonstruktion und Heizung auf die Wärmeökonomie von Gebäuden in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93** und **96**. — [4]) *Liese*, Über die Beziehungen zwischen Wärmeabfluß und Wärmespeicherung bei verschieden isolierten Wänden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten **98**. — [5]) *Nuck*, Untersuchungen über Wandisolationen unter sommerlichen Verhältnissen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**. — [5a]) *Nuck*, Praktische Erfahrungen über das Verhalten von Kleinhäusern aus Ersatzbaustoffen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**. — [6]) *Ogata*, Die Bedeutung der Wandisolation für die Wärmewirtschaft im Hausbau. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 104.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel. — Vorstand: Prof. *R. Doerr.*)

Zur Chemie der bakteriellen Toxine.

Von

Dr. C. Hallauer.

Wässerige Lösungen bakterieller Toxine zeigen die allgemeine und schon aus diesem Grunde höchst interessante Eigenschaft, daß sie ihre spezifische Giftwirkung einbüßen, wenn man Säuren in bestimmten niedrigen Konzentrationen zusetzt, daß aber die ursprüngliche Toxizität ganz oder zum größten Teile wiederkehrt, wenn die zugesetzte Säure durch starke Basen neutralisiert wird.

Vereinzelte Beobachtungen dieser Art hatten schon *Roux* und *Yersin* 1889 beim Diphtherietoxin, *Chantemesse* 1898 bei den toxischen Filtraten von Typhusbouillonkulturen, *Ritchie* 1904 beim Tetanospasmin gemacht; obwohl diese Angaben mit den landläufigen Anschauungen über die große Labilität des Toxinmoleküls in offenkundigem Widerspruch standen, fanden sie doch keine Beachtung. Der Grund hierfür lag zunächst darin, daß die von den genannten Autoren verwendeten und nicht genauer präzisierten Versuchsanordnungen nicht immer reproduzierbar waren. Die Ergebnisse von *Chantemesse* z. B. wurden von *Behring* angefochten, und mit dem Tetanospasmin hatten *Fermi* und *Pernossi* schon 10 Jahre vor *Ritchie* negative Resultate erhalten, indem ihnen eine Regeneration der durch Säure entgifteten Lösungen von Tetanotoxin nicht gelang. Selbst dort aber, wo die tatsächliche Existenz des Phänomens zugegeben oder bestätigt wurde, erhoben sich Zweifel an seiner Bedeutung. *Ritchie* (zitiert nach *Arrhenius*) versuchte nämlich den Mechanismus der Erscheinung durch die Annahme zu erklären, daß das Tetanusgift infolge der Einwirkung der Säure zerstört und durch den Zusatz der Base wieder hergestellt wird; wenn auch ohne weiteres eingeräumt werden muß, daß diese Formulierung etwas primitiv anmutet und daß speziell der Ausdruck „zerstört" keinesfalls glücklich gewählt war, ist es doch andererseits klar, daß der von *Ritchie* ausgesprochene Gedanke in geänderter Form nichtsdestoweniger richtig sein konnte und daß er sich in diesem Falle als Ausgangspunkt eignen würde, um in die chemische Natur der Toxine oder doch wenigstens in die chemischen Bedingungen ihrer biologischen Wirkungen (Giftigkeit und Antigenfunktion) tiefer einzudringen. *Arrhenius* klammerte sich jedoch in seiner 1907 erschienenen „Immunochemie" an den Wortlaut der von *Ritchie* gegebenen Erklärung und meinte, „es sei gar nicht nötig, einen so wunderbaren Vorgang, wie die Wiederherstellung zerstörter Toxinmoleküle durch den Zusatz der Base anzunehmen". *Arrhenius* betrachtete die Inaktivierung bakterieller Toxine durch Säuren als einen irreversiblen Prozeß; die Reaktivierung, die man nach Neutralisation der Säure de facto beobachtet, ist nach seiner Auffassung bloß vorgetäuscht, und zwar durch den Umstand, daß die Experimentatoren den Einfluß der Temperatur auf die zwischen Toxin und Säure ablaufende Reaktion

vernachlässigten. In den bisherigen Versuchen — speziell auch in jenen von *Ritchie* — ließ man relativ niedrige Säurekonzentrationen bei Zimmertemperatur auf die gelösten Gifte einwirken, und *Arrhenius* stellte sich nun vor, daß das Toxin unter diesen Verhältnissen nur partiell zerstört wird. Injiziert man nun das Toxinsäuregemisch einem empfänglichen Tiere subcutan, so wird es plötzlich auf die Körpertemperatur, auf 37° erwärmt, und der Destruktionsprozeß schreitet infolgedessen mit sprunghaft erhöhter Beschleunigung (nach den Berechnungen von *Arrhenius* 200 000 mal rascher als bei 20°) fort; der im injizierten Flüssigkeitsvolum noch vorhandene Rest unveränderten Toxins wird daher im Organismus „fast augenblicklich" zerstört, bevor noch eine letale Dosis von der Subcutis aus resorbiert werden kann. Neutralisiert man dagegen vor der Injektion, so fällt natürlich die nachträgliche Wirkung der Säure auf das Toxin im warmen Tierkörper aus und der noch intakte Giftrest tritt ungehindert in Aktion.

Noch im selben Jahre (1907) erschienen aber zwei Arbeiten von *Doerr* (Wien. klin. Wochenschr. **20**, Heft 1 und Biochem. Zeitschr. **7**, 128), in welchen die Unhaltbarkeit der von *Arrhenius* versuchten Interpretation überzeugend nachgewiesen wurde. *Doerr* konnte vor allem zeigen, daß sich Säuretoxingemische auch dann noch reaktivieren lassen, wenn man sie vor dem Zusatz der Base 24 Stunden oder noch längere Zeit bei 37° stehen läßt; wären die Berechnungen von *Arrhenius* richtig, so müßte die völlige Zerstörung des Toxins vor der Neutralisation der Säure längst erfolgt sein und eine erhöhte Toxizität der alkalisierten Lösungen könnte unmöglich in Erscheinung treten. Abgesehen davon vermochte *Doerr* die Inaktivierung durch Säuren und die Regeneration durch Basen auch dann zu konstatieren, wenn er die betreffenden Toxinlösungen nicht subcutan, sondern intravenös injizierte, in welch letzterem Falle eine nachträgliche Säurewirkung im Organismus wegen der abpuffernden Effekte der im Blutplasma enthaltenen Salze so gut wie ausgeschlossen war. Die Ansichten von *Arrhenius* ließen sich übrigens auch mit den kurze Zeit vor *Doerr* veröffentlichten Untersuchungen von *Morgenroth* über das Kobragift nicht in Einklang bringen, aus denen hervorging, daß die hämolytische und die neurotoxische Komponente dieses antigenen Toxins gleichfalls durch Säure ($^{n}/_{20}$-HCl) weitgehend abgeschwächt und durch Neutralisation der Säure nahezu quantitativ wieder regeneriert werden kann; denn das „saure" Kobragift war hervorragend thermostabil und konnte sogar zum Sieden erhitzt werden, ohne daß die Reversibilität durch diese hohen Temperaturen vollständig aufgehoben wurde. Ferner hatte *Morgenroth* die Säuretoxingemische knapp vor der Titration ihrer hämolytischen und neurotoxischen Fähigkeiten exakt neutralisiert, so daß eine nachträgliche Toxinzerstörung in der Eprouvette oder im Tierkörper durch mitgeschleppte überschüssige Säure gar nicht in Betracht kam.

Die Versuche von *Doerr* brachten jedoch auch in positiver Richtung einige wesentliche Fortschritte, indem sie die Bedingungen, unter denen das Phänomen der Inaktivierung durch Säuren und der Reaktivierung durch Basen zu beobachten ist, exakter präzisierten als das bisher geschehen war; es wurden bis zu einem gewissen Grade brauchbare Angaben über die erforderlichen Säure- und Laugenkonzentrationen, über den zeitlichen Ablauf der Inaktivierung und der Reaktivierung und über das differente Verhalten der verschiedenen Bakterientoxine gemacht, von denen sich in erster Linie das Gift der Shiga-Kruse-Bacillen, dann auch das Diphtherietoxin, in geringerem Grade das Staphylotoxin als geeignet erwiesen, während es beim Tetanospasmin, beim Rauschbrand- und beim El-Tor-Gift nicht möglich war, die durch Ansäuern verlorene Giftigkeit durch Abstumpfung der Säure wieder zum Vorschein zu bringen. Ob die negativen Resultate mit den letztgenannten antigenen Giften nicht nur darauf beruhten, daß *Doerr* die Ver-

suchsfaktoren zu wenig variierte, muß allerdings in Anbetracht der positiven Ergebnisse, die *Ritchie* mit dem Tetanospasmin erzielt hatte, als fraglich bezeichnet werden.

Die theoretischen Ausführungen *Doerrs* über das Wesen der Säure-Toxinreaktion lauteten nur insofern bestimmt, als ein *chemischer* Vorgang als erwiesen angenommen wurde; ob es sich dabei um eine Salzbildung oder um eine intramolekulare Umlagerung handelt, ließ *Doerr* unentschieden. Verschiedene Anhaltspunkte, die sich aus seinen Versuchen ergeben hatten, ließen ihn vermuten, daß die Reaktion zwischen Toxin und Säure unvollständig verläuft, derart, daß die angesäuerten Giftlösungen neben der neuentstandenen atoxischen, aber reversiblen Modifikation des Toxins noch Reste von unverändertem Toxin enthalten; er kam ferner zu der Überzeugung, daß die reversiblen Toxinderivate nur eine je nach der Natur des verwendeten Toxins mehr oder weniger labile Zwischenstufe darstellen, die schließlich bei genügend langer Säurewirkung zur Gänze in irreversible Produkte übergeführt wird. Am stabilsten erwiesen sich die reversiblen Zwischenstufen des Dysenterietoxins, die in dieser Beziehung den durch Säurewirkung erhältlichen Modifikationen des Kobragiftes glichen, während die Toxizität angesäuerter Lösungen von Diphtherietoxin nach längerem Stehen (50 Tage) nicht mehr regeneriert werden konnte. Aus dem Verhalten saurer und wieder alkalisierter Giftlösungen zu einem bestimmten antitoxischen Serum zog endlich *Doerr* den Schluß, daß sowohl die reversiblen, als auch ein Teil der irreversiblen Toxinabkömmlinge Antikörper zu binden vermögen d. h. mit Antigenfunktionen ausgestattet sind, so daß sich somit die aufeinanderfolgenden Etappen der Säure-Toxinreaktion durch das nachstehende Schema wiedergeben lassen würden:

Natives Toxin
↓
atoxische, reversible, antigene Derivate
↓
atoxische, irreversible, antigene Produkte
↓
atoxische, irreversible Endprodukte ohne Antigenfunktion.

Selbstverständlich können in einer angesäuerten Giftlösung alle vier Gruppen von Körpern — falls die Vorstellungen von *Doerr* den Tatsachen entsprechen — gleichzeitig vorhanden sein und es kommt nur auf die Dauer der Säurewirkung an, ob und in welchem Grade die eine oder die andere Art von Toxinderivaten vorherrscht; das Ende der Reaktion wäre erreicht, wenn die gesamte, ursprünglich im Reaktionsvolum vorhandene Toxinmenge in ungiftige und nichtantigene Spaltlinge umgesetzt ist.

Doerr betonte selbst, daß die von ihm geäußerten Ansichten einer eingehenderen experimentellen Begründung bedürftig seien, hat sich aber in der Folge nicht mehr mit dem Thema befaßt. Soweit dies aus der mir zugänglichen Literatur zu entnehmen ist, wurde auch von anderer Seite kein Versuch unternommen, das Studium der Einwirkung von Säuren und Alkalien auf bakterielle Toxine fortzusetzen. In dem mit großer Gründlichkeit abgefaßten, 1925 publizierten Werke von *G. H. Wells*, „The chemical aspects of immunity" wird die ganze Frage mit der Bemerkung abgetan: „Many of the toxins when inhibited by treatment with acids of suitably low concentrations have their activity restored by neutralization (*Doerr*)." Nur *Kirschbaum* und *Fränkel* kamen auf die Angelegenheit noch einmal (Wien. klin. Wochenschr. **27**, S. 289 und 291) zurück. *Fränkel* wollte die in Bouillonkulturen enthaltenen Toxine von den übrigen Bestandteilen der Bouillon durch Ultrafiltration soweit als möglich abtrennen. Als Ausgangsmaterial wurde eine giftige, von den Bakterienleibern befreite Bouillonkultur von Shigabacillen ge-

wählt und durch ein $4^1/_2$ proz. Eisessig-Kollodiumfilter unter 6 Atmosphären Druck hindurchgepreßt. Das abtropfende Filtrat war klar, ungiftig und vermochte im Tierkörper keine aktiv immunisierende Wirkung zu entfalten. Der sirupöse Filterrückstand reagierte zunächst alkalisch und zeigte in diesem Zustande die gesamte Toxizität der Ausgangslösung. Nach mehrmaligem Waschen mit destilliertem, leicht carbolisiertem Wasser entstand im Filterrückstand unter gleichzeitigem Auftreten einer sauren Reaktion ein Präcipitat, das in reinem Wasser unlöslich und ungiftig war; in kohlensauren Alkalien ($^{200}/_n$-Sodalösung) ging dieser Niederschlag in Lösung und die Lösung erwies sich wieder als toxisch. Ansäuern der alkalischen Lösung bewirkte erneute Ausflockung und Einbuße der charakteristischen Giftigkeit für Kaninchen. Der bei saurer Reaktion ausflockende Stoff hatte in chemischer Beziehung die Eigenschaften eines niederen Eiweißspaltproduktes, dessen Molekulargewicht von *S. Fränkel* auf 1600 geschätzt wurde; er gab deutliche Biuretreaktion, positive Reaktion mit dem *Millon*schen Reagens (Gehalt an Tyrosin), enthielt aber keinen Schwefel, keine Kohlenhydratgruppe und anscheinend auch kein Tryptophan; obwohl er, wie erwähnt, ungiftig war, wirkte er „hervorragend immunisierend" und rief im Kaninchenorganismus nicht nur die Bildung von Agglutininen, sondern auch aktive antitoxische Immunität hervor. Er wurde von *S. Fränkel* als „Atoxin" bezeichnet; *Fränkel* nahm an, daß dieses wasserunlösliche, ungiftige, mit Antigenfunktionen ausgestattete „Atoxin" eine saure organische Verbindung darstelle, welche durch den Hinzutritt eines Metallions (Alkaliions) in das giftige Toxin übergeführt wird; die Formel für diesen Vorgang wäre also nach *Fränkel*:

$$\text{Saures Atoxin-Antigen plus } Na^+ = \text{Toxin.}$$

Auf eine eingehendere Kritik der *Fränkel*schen Theorie kann an dieser Stelle um so mehr verzichtet werden als die Diskussion der hier mitgeteilten Versuchsergebnisse ohnehin Anlaß bieten wird, auf ihren wesentlichsten Inhalt zurückzukommen. Es mögen daher einige Bemerkungen zwecks vorläufiger Orientierung über die Stichhaltigkeit der von *Fränkel* vertretenen Auffassung genügen.

Kirschbaum und *Fränkel* gehen von der Voraussetzung aus, daß es ihnen geglückt sei, das Gift der Dysenteriebacillen „ohne Verlust weit reiner darzustellen als es mit anderen bis jetzt angewendeten Verfahren möglich war", mit anderen Worten, daß der auf dem Ultrafilter entstandene, als „Atoxin" bezeichnete Niederschlag der Hauptsache nach aus der ungiftigen Modifikation des reinen Dysenterietoxins bestand. Die Dosis letalis des Niederschlages betrug aber (in Trockensubstanz ausgedrückt) noch immer 0,00005 g pro kg Kaninchen und es wurden wiederholt Bouillonkulturen erhalten, die selbst nach der Filtration durch Hartkerzen noch in Mengen von 0,01—0,005 ccm für 1 kg Kaninchenlebendgewicht tödlich waren; solche Bouillonkulturfiltrate würden bei einfacher Trocknung ohne jede Reinigung Pulver liefern, welche in Dosen von höchstens 0,001—0,0005 g 1 kg Kaninchen zu töten vermögen. Die in der Erniedrigung der letalen Giftdosis zum Ausdruck gelangende „Reinigung" des Toxins war somit bei der von *S. Fränkel* benützten Methodik relativ gering, der auf der Eisessig-Kollodiummembran entstandene Niederschlag enthielt allem Anscheine nach noch reichlich verunreinigende, schwer filtrierbare, aus dem Ausgangsmaterial stammende Substanzen (Albumosen, Peptone, Bakterienzerfallsprodukte u. dgl.). Abgesehen davon versteht man nicht, warum die bei saurer Reaktion ausfallende Substanz ungiftig war und ihre Toxizität erst nach dem Auflösen in kohlensauren Alkalien zurückgewann. *Kirschbaum* meint, die Unlöslichkeit der „sauren" Modifikation und die Löslichkeit in Alkalien gäbe eine befriedigende Erklärung für die von *Doerr* gefundene Tatsache, daß das Dysenteriegift durch Einwirkung von Säuren unwirksam wird und daß diese Veränderung durch Basen rückgängig gemacht werden kann. Damit steht aber

die Angabe in Widerspruch, daß die saure Modifikation „hervorragend" immunisierend wirkte; soweit das bisher bekannt ist, vermögen nur wasserlösliche Körper im Organismus immunisatorische Leistungen zu entwickeln, und wasserunlösliche Stoffe, wie etwa Lipoide, binden höchstens in vitro Antikörper, besitzen also lediglich den Charakter von „Haptenen" im Sinne *Landsteiners*. *Fränkel* scheint dagegen größeres Gewicht auf das Metallion (Alkaliion) zu legen, dessen Fehlen im Toxinmolekül Ungiftigkeit, dessen Vorhandensein Toxizität bedingen soll, da er ausdrücklich sagt: „Erst die Anwesenheit von Metallion (Alkaliion) macht das *Atoxin* zum *Toxin*. Es gehören also zweierlei Dinge zum Zustandekommen der Toxizität. für den antigenen Charakter genügt aber die saure organische Komponente." Damit wird aber das Metallion, genauer das Natriumion zum Träger der Giftwirkung, und zwar der *spezifischen Giftwirkung des Dysenterietoxins* gestempelt, was an sich höchst unwahrscheinlich und auch deshalb unmöglich ist, weil man ja die *verschiedensten* Toxine durch Säuren inaktivieren und durch Sodalösung resp. Natronlauge reaktivieren kann; obwohl immer das gleiche Natriumion in Aktion tritt, ist die Giftwirkung des regenerierten Toxins doch jedesmal eine andere und entspricht jener der gewählten d. h. zum Versuche verwendeten Ausgangslösung (*Doerr*). Aus den Versuchen von *Doerr* hatte sich übrigens mit absoluter Sicherheit ergeben, daß für die Inaktivierung einer Toxinlösung die Natur des Säureanions ebenso gleichgültig ist wie für die folgende Reaktivierung die besonderen Eigenschaften des Kations der Base. Es war daher a priori klar, daß für den erstgenannten Vorgang nur die Wasserstoffionen und ihre Konzentration, für den zweitgenannten lediglich die reaktionsfähigen Hydroxylionen maßgebend sein können und daß hier der Hebel anzusetzen ist, um das von *Doerr* beschriebene Phänomen zu analysieren.

Auf Anregung von Prof. *Doerr* unternahm ich es, das vorstehend umgrenzte Thema erneut zu bearbeiten. Die (größere Tieropfer erfordernden) Untersuchungen konnten zwar bisher noch nicht zum Abschlusse gebracht werden, haben indes in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvolle Resultate zutage gefördert, so daß eine erste Mitteilung über den derzeitigen Stand der erzielten Ergebnisse durchaus gerechtfertigt erschien.

I. Inaktivierung eines Dysenterietoxins (Bouillonkulturfiltrates) durch Salzsäure; Reaktivierung durch Natronlauge. — Immunisatorische Eigenschaften der sauren und der wieder alkalisierten Toxinlösung.

Zunächst soll ein Beispiel für das zu untersuchende Phänomen angeführt werden, welches nicht nur über die Versuchsanordnung im allgemeinen unterrichtet, sondern in vielen Punkten Schlüsse gestattet, die über die seinerzeit von *Doerr* abgeleiteten Folgerungen hinausgehen und dieselben in einzelnen Punkten auch korrigieren.

Das verwendete Toxin „Toba I" war ein Bouillonkulturfiltrat und besaß eine primäre Toxizität, die aus der nachstehenden Titration zu entnehmen ist.

Kaninchen D 78, 1600 g, 0,25 ccm intravenös. † in 2 Tagen; Sektionsbefund: Cöcalödem, ausgedehnte Hämorrhagien der Blinddarmschleimhaut.

Kaninchen D 77, 1550 g, 0,1 ccm. † in 24 Stunden; negativer autoptischer Befund.

Kaninchen D 76, 1500 g, 0,05 ccm. Symptomlos.

Von diesem Toxin wurden 18 ccm mit 2 ccm n-HCl versetzt und die Mischung 24 Stunden bei Zimmertemperatur (zirka 20° C) gehalten. Es sei besonders betont, daß die Toxinbouillon nach dem Zusatz der Säure völlig klar war und daß sich auch beim Stehen in derselben keine Spur einer Ausflockung zeigte, wie man erwarten müßte, wenn die Auffassung von *Fränkel* über die Natur der sauren, ungiftigen Toxinmodifikation (des hypothetischen „Atoxins") richtig wäre. Nichtsdestoweniger erwies sich das Toxinsäuregemisch, welches als solches (also ohne vorherige Neutralisation!) intravenös injiziert wurde, in allen geprüften Dosen als ungiftig:

Kaninchen	TO 13 . . .	1450 g	0,10 ccm (berechnet auf die Ausgangsbouillon)	Symptomlos
„	TO 14 . . .	1450 g	0,25 ccm	„
„	TO 15 . . .	1600 g	0,50 ccm	„
„	TO 16 . . .	1520 g	1,00 ccm	„
„	TO 17 . . .	1620 g	2,00 ccm	„
„	TO 18 . . .	1550 g	2,00 ccm	„
„	TO 26 . . .	1450 g	5,00 ccm	„

Selbst die 50fache Dosis letalis des ursprünglichen Toxins rief also nach der Ansäuerung keinerlei Erscheinungen hervor; nicht einmal vorübergehende Paresen waren zu beobachten. Nun wurden 10 ccm des sauren Gemisches *mit der äquivalenten Menge Natronlauge* (*1 ccm n-NaOH*) *versetzt* und nach 4stündigem Stehenlassen steigende Volumina der neutralisierten Toxinbouillon intravenös eingespritzt:

Kaninchen	TO 19 . . .	1500 g	0,10 ccm	nach 5 Tagen *Paraparesis posterior;* erholt sich und überlebt.
„	TO 20 . . .	1550 g	0,25 ccm	† in 6 Tagen; starkes Cöcalödem.
„	TO 21 . . .	1490 g	0,50 ccm	† in 4 Tagen; Cöcalödem.
„	TO 22 . . .	1470 g	1,00 ccm	† in 2 Tagen; schwaches submukös. Cöcalödem.
„	TO 23 . . .	1450 g	2,00 ccm	† in 2 Tagen; negativ. Sektionsbef.

Die Toxizität wurde somit fast vollständig wiederhergestellt; daß TO 19, welches 0,1 ccm erhalten hatte, nicht einging, sondern im Gegensatz zu dem korrespondierenden, mit nativem Toxin gespritzten Kaninchen D_{77} überlebte, hat wenig zu bedeuten, da 0,1 ccm auch für das native Toxin die Grenzdosis repräsentierte und da sich überdies auch bei TO_{19} Lähmungen gezeigt hatten. Auffallend war nur die erhebliche Verlängerung der Inkubation, welche fast bei allen mit neutralisiertem Toxin injizierten Kaninchen beobachtet werden konnte und bei TO_{19} bis TO_{20} besonders ausgeprägt in Erscheinung trat. Die Regeneration der ursprünglichen Giftigkeit hatte sich vollzogen, nachdem die zugesetzte Säuremenge durch ein *äquivalentes* Quantum NaOH genau neu-

tralisiert worden war; ein Überschuß an Alkali, den *Doerr* noch für notwendig hielt, ist, wie man erkennt, überflüssig, ja, wie später bewiesen werden soll, schädlich.

Sämtliche Kaninchen, welche den Versuch genügend lange überlebten, wurden nach Ablauf von 30 Tagen zwecks Prüfung auf das Vorhandensein einer aktiv antitoxischen Immunität mit je 0,5 ccm eines anderen Bouillonkulturfiltrates „Toba VII“ intravenös reinjiziert; das Gift, welches auch für alle anderen Immunitätsproben, und zwar in der gleichen Dosis und nach dem konstant gehaltenen Intervall von 30 Tagen benutzt wurde, wirkte in der Menge von 0,25 ccm noch sicher, in Dosen von 0,1 ccm nicht mehr ganz regelmäßig tödlich:

Kaninchen	TO 70 . . .	1650 g	0,50 ccm	† in 4 Tagen.
„	TO 71 . . .	1600 g	0,50 ccm	† in 2 Tagen; starkes Cöcalödem.
„	BA 48 . . .	1650 g	0,25 ccm	† in 4 Tagen.
„	TO 64 . . .	1500 g	0,25 ccm	† in 2 Tagen.
„	TO 65 . . .	1580 g	0,10 ccm	† in 2 Tagen; mäßiges Cöcalödem.
„	TO 66 . . .	1600 g	0,10 ccm	Paresen, überlebt.

Die Prüfungsdosis 0,5 ccm war somit doppelt so groß wie die Dosis certe letalis und wenigstens fünfmal so groß wie die Dosis letalis minima.

Als immun erwiesen sich nur:

Kaninchen D 76, *welches mit 0,05 ccm nativen Toxins,* und
„ TO 19, *das mit 0,1 ccm angesäuerten, aber wieder neutralisierten Toxins vorbehandelt worden war.*

Beide Tiere vertrugen 0,5 ccm Toba VII intravenös ohne Erscheinungen zu zeigen und blieben noch durch Wochen am Leben. *Hingegen verendeten alle Kaninchen ohne Ausnahme, die 30 Tage vorher angesäuertes Toxin erhalten hatten,* wie folgende Tabelle lehrt:

TO 13	0,5 ccm	Toba VII	† in 3 Tagen, vorher Lähmungen; sulziges Cöcalödem, Hämorrhagien der Blinddarmschleimhaut.
TO 14	0,5 ccm	„	† in 2 Tagen; ausgedehnte Nekrosen und Blutungen der Cöcalschleimhaut.
TO 15	0,5 ccm	„	† in 2 Tagen; geringes Ödem.
TO 16	0,5 ccm	„	† in 3 Tagen; vorher Paralysen.
TO 17	0,5 ccm	„	† in 3 Tagen; vorher Paralysen.
TO 26	0,5 ccm	„	† in 3 Tagen; vorher Paralysen.

Überblickt man den ganzen Versuchsverlauf, so ergeben sich aus demselben folgende, unmittelbar ableitbare Konsequenzen:

1. Toxische Filtrate der Bouillonkulturen von Shiga-Bacillen lassen sich anscheinend völlig entgiften, wenn man pro Kubikzentimeter der Giftbouillon 0,1 ccm n-HCl zusetzt; es wirken weder kleine noch große Dosen der angesäuerten Toxinlösung, woraus man schließen darf, daß das Quantum der den Kaninchen einverleibten Säure für das Ausbleiben des toxischen Effektes nicht verantwortlich gemacht werden kann.

2. Die Entgiftung der Toxinlösung kann nicht darauf beruhen, daß das Toxin bei saurer Reaktion in eine unlösliche Modifikation übergeführt wird; der Säurezusatz erzeugt in der Giftbouillon keine wahrnehmbare Flockung oder Fällung.

3. Gleichzeitig mit der Toxizität schwindet auch die Antigenfunktion, da die mit Säure-Toxin-Gemischen vorbehandelten Kaninchen keine aktive antitoxische Immunität erwerben. Ausnahmen von diesem Gesetz sind nur scheinbar und werden dadurch bedingt, daß nicht das ganze im Reaktionsvolum vorhandene Toxinquantum in die atoxische Modifikation umgesetzt wird, sondern daß ein Teil des Toxins als solches erhalten bleibt und im Tierkörper zur Auswirkung gelangt. Solche Ausnahmen sollen später durch besondere Versuchsbeispiele belegt und erörtert werden.

4. Exakte Neutralisation der Säure durch äquivalente Mengen Natronlauge bringen die Toxizität wieder zum Vorschein, und zwar in bestimmten Fällen (wozu eben das beschriebene Experiment gehört) annähernd quantitativ. Das regenerierte Toxin wirkt ebenso wie das native auf das Nervensystem (Paraparesen und Paraplegien) *und* auf den Blinddarm (subseröses und submuköses Ödem, Hämorrhagien und Nekrosen des Coecums); Anhaltspunkte für die Existenz besonderer Neuro- und Enterotoxine konnten also in diesen Versuchen nicht gewonnen werden. Dementsprechend rief auch das angesäuerte (nicht regenerierte) Toxin nicht nur keinerlei nervöse Symptome hervor, sondern vermochte auch den Darm nicht anzugreifen, indem sich bei keinem der mit Toxin-Säure-Gemisch injizierten Tiere Diarrhöen beobachten ließen; in der Folge wurden übrigens solche Kaninchen 2 bis 5 Tage nach der Injektion der sauren Toxinlösungen getötet und die Abwesenheit anatomischer Veränderungen im Darme direkt festgestellt.

5. Mit der regenerierten Toxizität stellte sich auch das antigene Vermögen wieder ein, *so daß man zwar nicht von der Darstellung bzw. Synthese eines Antigens, wohl aber von der Umwandlung eines nichtantigenen in einen antigenen Körper sprechen darf.* Da sich diese Aussage, soweit der vorstehende Versuch in Betracht kommt, nur auf das Verhalten weniger Tiere gründet, wurde die immunisierende Wirkung nativer, angesäuerter und regenerierter (wieder neutralisierter) Toxine noch wiederholt in vergleichenden Reihenversuchen geprüft; das Ergebnis war im Prinzip das gleiche, wie das nachstehende, besonders instruktive Paradigma lehrt:

Ein Bouillonkulturfiltrat („Toxin γ“) war so toxisch, daß 0,025 ccm ein Kaninchen von ca. 1500 g innerhalb von 2 Tagen zu töten vermochten:

Kaninchen	TO 92 . . .	1360 g	0.25 ccm i. v.	† in 18 St.; leicht. Cöcalödem
„	TO 91 . . .	1400 g	0.10 ccm i. v.	† in 2 Tagen; Ödem.
„	TO 90 . . .	1320 g	0.05 ccm i. v.	† in 2 Tagen; Cöcalödem und Hämorrhagien.

Kaninchen BA 17 . . .	1660 g	0,025 ccm i. v.	† in 2 Tag.; mäß. Cöcalödem.
„ BA 16 . . .	1590 g	0,01 ccm i. v.	Symptomlos.
„ BA 15 . . .	1540 g	0,005 ccm i. v.	„

8 ccm dieser Giftbouillon wurden (aus Gründen, die für die hier diskutierte Frage irrelevant sind) mit 24 ccm gewöhnlicher Nährbouillon versetzt und dadurch auf das 4fache verdünnt; die Dosis letalis mußte daher auf 0,1 ccm ansteigen, was auch de facto der Fall war, wie eine besondere Titrationsreihe ergab.

Zu 18 ccm dieser Verdünnung (= 4,5 ccm Toxin γ) wurden nun 2 ccm n-HCl zugefügt und das Gemisch nach 48stündigem Stehen in steigenden Dosen Kaninchen intravenös injiziert:

Kaninchen TA 6 . . .	1350 g	0,025 ccm i. v.[1])	Symptomlos
„ TA 7 . . .	1400 g	0,050 ccm i. v.	„
„ TA 8 . . .	1450 g	0,100 ccm i. v.	„
„ TA 9 . . .	1450 g	0,250 ccm i. v.	„
„ TA 10 . .	1550 g	0,500 ccm i. v.	„
„ TA 11 . .	1600 g	1,000 ccm i. v.	„

Selbst das 40fache Multiplum der Dosis letalis des nativen Toxins war nunmehr wirkungslos.

Nun wurde die Säure wieder neutralisiert oder richtiger schwach überneutralisiert, indem zu 10 ccm der sauren Giftbouillon 1,1 ccm n-NaOH kamen; nach 2stündigem Stehen ergab die Auswertung der Toxizität zwar keine vollständige, aber doch eine deutliche Regeneration der ursprünglich vorhandenen Giftwirkung:

Kaninchen TA 12 . .	1350 g	0,025 ccm i. v.[1])	Symptomlos
„ TA 13 . .	1400 g	0,050 ccm i. v.	„
„ TA 14 . .	1450 g	0,100 ccm i. v.	„
„ TA 15 . .	1500 g	0,250 ccm i. v.	„
„ TA 16 . .	1550 g	0,500 ccm i. v.	† in 3 Tagen; leichtes Cöcalöd.

Nach Ablauf von 30 Tagen erhielten sämtliche Tiere, welche die Injektion genügend lange überlebt hatten, 0,5 ccm „Toba VII" (die für alle Immunitätsprüfungen verwendete Einheitsdosis) intravenös. Das Resultat war außerordentlich markant:

a) mit nativem Gift vorbehandelte Kaninchen:

BA 15. . . .	0,5 ccm	Toxin VII i. v.	Symptomlos.
BA 16 . . .	0,5 ccm	„ VII i. v.	„

b) mit „saurem" Gift vorbehandelte Kaninchen:

TA 6	0,5 ccm	Toxin VII i. v.	† in 2 Tagen.
TA 7	0,5 ccm	„ VII i. v.	† in 2 Tagen.
TA 8	0,5 ccm	„ VII i. v.	† in 3 Tagen; Cöcalödem.
TA 9	0,5 ccm	„ VII i. v.	† in 2 Tagen.
TA 10. . . .	0,5 ccm	„ VII i. v.	† in 2 Tagen; Ödem, Blutungen im Coecum.
TA 11. . . .	0,5 ccm	„ VII i. v.	† in 3 Tagen; Ödem, ausgedehnte Blutungen, Nekrosen im Coecum.

c) mit angesäuerter und wieder alkalisierter Giftlösung vorbehandelte Tiere:

TA 12. . . .	0,5 ccm	Toxin VII i. v.	Symptomlos.
TA 14. . . .	0,5 ccm	„ VII i. v.	„
TA 15. . . .	0,5 ccm	„ VII i. v.	„

[1]) Der Übersichtlichkeit halber sind in sämtlichen Tabellen nicht die injizierten Quantitäten der Reaktionsgemische, sondern die in denselben rechnungsgemäß enthaltenen Mengen der zum Versuche jeweils verwendeten Giftbouillon angegeben.

Nur subletale Dosen des nativen und des regenerierten Toxins hatten somit aktive antitoxische Immunität hervorzurufen vermocht. Bedauerlich ist, daß es verabsäumt worden war, *die Dosis immunisans minima* des nativen und des regenerierten Giftes exakt festzustellen; als die Bedeutung dieser Auswertungen evident wurde, war der gesamte Toxinvorrat bereits für anderweitige Zwecke verbraucht worden, so daß ganz sichere Angaben über die durch Säuerung und durch nachfolgende Neutralisierung hervorgerufenen Änderungen der Antigenfunktionen des Ausgangsgiftes nicht mehr möglich erscheinen. Immerhin darf behauptet werden, daß in 1,0 ccm der sauren Giftlösung entweder gar kein unverändertes Toxin oder doch nur eine Menge enthalten sein konnte, die jedenfalls kleiner war als der Toxingehalt von 0,005 ccm der nativen Giftbouillon. Auch vermag man leicht einzusehen, daß der Widerspruch zwischen der relativ geringen Toxizität und der weit stärkeren immunisierenden Wirkung des regenerierten Giftes nur ein scheinbarer sein kann und keineswegs zu der Annahme nötigt, daß sich bei der Regeneration besondere ungiftige, aber mit Antigenfunktion ausgestattete Giftderivate im Sinne der *Fränkel*schen „Atoxine" bilden; dieser Schluß wäre nur gerechtfertigt, wenn man nachweisen würde, daß die Toxizität nicht im gleichen quantitativen Ausmaße wiederhergestellt wird wie das immunisierende Vermögen, ein Nachweis, der eben im vorliegenden Falle — wie betont — nicht erbracht wurde. Vorderhand deutet alles darauf hin, daß der Einfluß der Säure sowohl wie die nachfolgende Neutralisierung die beiden physiologisch wichtigen Gruppen des Toxinmoleküls, die „toxophore" und die „haptophore", ganz gleichsinnig affizieren und daß hier somit nichts von der Unabhängigkeit der Träger der beiden Funktionen zu bemerken ist, die man bei anderen chemischen Eingriffen (Jodtrichlorid, Formaldehyd usw.) so häufig zu beobachten in der Lage ist.

II. Irreversibilität anderer durch chemische Agenzien bewirkter Veränderungen bakterieller Toxine.

Die Sonderstellung der Toxin-Säure-Reaktion prägt sich auch dadurch aus, daß sie, soweit bisher bekannt, die einzige Toxinmodifikation liefert, die wieder in das native Toxin, d. h. in einen Körper mit den biologischen Leistungsqualitäten desselben rückverwandelt werden kann. Eigene Versuche, die unternommen wurden, um andere Toxinreaktionen ausfindig zu machen, welche nach dem Typus der Toxin-Säure-Reaktion verlaufen und zur Entstehung ungiftiger, nicht antigener, aber reversibler Produkte führen, verliefen vollständig ergebnislos.

Vor allem war es nicht möglich, Dysenterie- oder Diphtherietoxine, welche durch primäre Einwirkung von Laugen ihrer Toxizität und ihrer aktiv immunisierenden Wirkungen beraubt worden waren, durch Her-

stellung der Ausgangsreaktion (Neutralisation mit Salzsäure) wieder zu regenerieren, also die Reihenfolge Säure-Lauge in der ursprünglichen Versuchsanordnung von *Doerr* umzukehren.

a) 18 ccm eines Diphtherietoxins (Dosis letalis für Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht = 0,004 ccm) wurden mit 2 ccm n-NaOH versetzt und 15 St. bei 37° im Wasserbade gehalten. Nach Ablauf dieser Zeit war die Giftigkeit vollständig geschwunden; Mengen des Reaktionsgemisches, welche 0,24 ccm des Ausgangsgiftes enthielten (gleich dem 60fachen Multiplum der Dosis letalis) riefen, subcutan injiziert, nicht einmal lokale Veränderungen (Infiltrate) hervor.

10 ccm dieses alkalisierten Toxins mit der äquivalenten Menge Säure (1 ccm n-HCl) versetzt und 2 Stunden bei 20° gehalten, erwiesen sich ebenfalls als vollkommen atoxisch, wenigstens in dem Bereiche, das der 1—60fachen tödlichen Dosis des nativen Giftes entsprach.

b) 18 ccm des bereits erwähnten Dysenterietoxins „γ" (Dosis letalis für Kaninchen von 1500 g = 0,025 ccm intravenös) mit 2 ccm n-NaOH versetzt und 16 Stunden im Wasserbade von 37° gehalten, lieferten ein nur mehr in sehr hohen Dosen toxisches Gemenge:

Kaninchen	BA 76	1400 g	0,10 ccm i. v.	Symptomlos.
„	BA 77	1450 g	0,50 ccm i. v.	„
„	BA 78	1450 g	1,00 ccm i. v.	„
„	BA 79	1500 g	2,00 ccm i. v.	„
„	BA 80	1500 g	5,00 ccm i. v.	† in 3 Tagen.

10 ccm des alkalisierten Toxins plus 1 ccm n-HCl, 2 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten, wirkten nicht giftiger, zeigten also keine Andeutung der Regeneration des Toxins mit seinen originären Eigenschaftes:

Kaninchen	BA 81	1400 g	0,10 ccm i. v.	Symptomlos.
„	BA 82	1400 g	0,25 ccm i. v.	„
„	BA 83	1450 g	0,50 ccm i. v.	„
„	BA 84	1450 g	1,00 ccm i. v.	„
„	BA 85	1500 g	2,00 ccm i. v.	verspäteter Exitus nach einem symptomlosen Intervall von 7 Tagen; negativer Sektionsbefund.

Da in beiden Serien mehrere Kaninchen vor dem Ablauf des 30. Tages eingingen, ergab die Immunitätsprobe (0,5 ccm „Toba VII" intravenös) kein vollständiges Bild. BA_{76}, BA_{78} und BA_{79} der ersten Serie erwiesen sich indes als nicht immun, da sie sämtlich innerhalb von 4 Tagen zum Teil mit charakteristischem anatomischen Befund am Coecum verendeten. Man kann somit sagen, daß:

1. Dysenterie- und Diphtherietoxin infolge der Einwirkung relativ niedriger Hydroxylionenkonzentrationen die spezifische Giftigkeit und mit ihr die Antigenfunktion (die aktiv immunisierende Wirkung) einbüßen, und

2. daß diese Veränderungen durch Neutralisation der zugesetzten Basen nicht wieder rückgängig gemacht werden können.

Die hiermit nachgewiesene Deteriorierung der Bakterientoxine durch Alkalien macht es auch verständlich, warum man bei der Regeneration „saurer" Toxine durch Abstumpfung der Säure (Versuchsanordnung

von *Doerr*) gewisse Kautelen einzuhalten hat. Es empfiehlt sich jedenfalls, nur die dem verwendeten Säurequantum äquivalente Menge Natronlauge zuzusetzen und einen Überschuß von Alkali zu vermeiden, speziell wenn man die Gemische nicht sofort nach der Neutralisierung auf ihre Giftigkeit prüft, sondern erst nach längerem Stehen; andernfalls kann es geschehen, daß die erwartete „Regeneration" im Versuche nicht zum Ausdruck kommt oder gar scheinbar ins Gegenteil umschlägt. Folgendes Experiment läßt diese Verhältnisse sehr deutlich hervortreten:

45 ccm Dysenterietoxin („Toba I"; Dosis letalis = 0,1 ccm i. v. für Kaninchen von 1500 g) werden mit 5 ccm n-HCl versetzt und das saure Gemisch 20 Std. bei 37° gehalten; es ist auch in Mengen von 5,5 ccm (= 5,0 ccm Ausgangslösung) für Kaninchen unschädlich. Nun werden 3 Portionen des „sauren", unwirksamen Toxins von je 9,0 ccm in 3 Eprouvetten abgefüllt und zur 1. 1 ccm, zur 2. 2 ccm, zur 3. 3 ccm n-NaOH zugefügt. In der 1. Eprouvette war somit die Säure ganz schwach, in der 2. mäßig, in der 3. stark überneutralisiert. Die Toxizitätsprüfung ergab 2 Stunden nach dem Zusatz der Lauge:

a) 1. Eprouvette (9 ccm saures Toxin + 1 ccm n-NaOH):

Kaninchen	TO 27	1550 g	0,25 ccm i. v.	Symptomlos.
„	TO 28	1400 g	0,50 ccm i. v.	„
„	TO 29	1450 g	1,00 ccm i. v.	† in 24 Stunden; Darmblutung.
„	TO 30	1650 g	2,00 ccm i. v.	† in 2 Tagen.

b) 2. Eprouvette (9 ccm saures Toxin + 2 ccm n-NaOH):

Kaninchen	TO 31	1370 g	0,25 ccm i. v.	Symptomlos
„	TO 32	1300 g	0,50 ccm i. v.	„
„	TO 33	1450 g	1,00 ccm i. v.	„
„	TO 34	1500 g	2,00 ccm i. v.	„

c) 3. Eprouvette (9 ccm saures Toxin + 3 ccm n-NaOH):

Kaninchen	TO 35	1350 g	0,25 ccm i. v.	Symptomlos.
„	TO 36	1500 g	0,50 ccm i. v.	„
„	TO 37	1550 g	1,00 ccm i. v.	„
„	TO 38	1500 g	2,00 ccm i. v.	„

Nur am ersten Gemisch war somit die Wiederkehr der durch den Säurezusatz verlorenen Toxizität zu konstatieren, und zweifellos wäre auch hier der Effekt ein besserer gewesen, wenn man nicht mehr Alkali als zur Neutralisierung der Säure nötig war (1,0 statt 0,9 ccm n-NaOH) verwendet haben würde; denn ein zweiter, *mit äquivalenten Mengen* ausgeführter Versuch, der bereits im ersten Kapitel ausführlich reproduziert wurde und bei dem dasselbe Gift benutzt worden war, hatte eine fast vollständige Wiederherstellung der Toxizität ergeben, während das schwach überneutralisierte Gemenge in der ersten Eprouvette nur mehr 10% des ursprünglich vorhandenen Toxins in nachweisbarer Form enthielt.

Sehr typisch und ganz im Sinne der bisherigen Ausführungen verliefen auch die *Immunitätsproben*, die nach Ablauf von 30 Tagen an den überlebenden Tieren angestellt werden konnten (0,5 ccm „Toba VII" intravenös):

Es erwiesen sich als *nicht immun:* sämtliche mit *saurem*, mit *mäßig* und mit *stark überneutralisiertem* Toxin vorbehandelten Kaninchen; *immun* waren nur Kaninchen, die subletale Dosen nativen oder schwach überneutralisierten Toxins (9 ccm saures Toxin + 1 ccm n-NaOH) erhalten hatten.

Die Alkalien (Hydroxylionen) vernichten also nicht nur die Toxizität, sondern auch die Antigenfunktion und verhalten sich gegenüber den Toxinen in letzterer Beziehung ganz ähnlich wie gegenüber den hochmolekularen Eiweißkörpern (Ovalbumin, Zein, Gliadin, Casein usw.).

Beiläufig sei auch erwähnt, daß verschiedentliche Versuche gemacht wurden, die *Formolderivate der Toxine*, die zuerst von *Löwenstein* und *Eisler* beschrieben und in neuerer Zeit von *Ramon* praktisch zur aktiven antitoxischen Immunisierung von Menschen gegen Diphtherie herangezogen wurden, in die Ausgangsform zu revertieren. Bekanntlich sind diese Formolderivate atoxisch wie die sauren Toxinabkömmlinge, besitzen aber zum Unterschiede von letzteren wohl entwickelte Antigenfunktionen; die Regeneration könnte sich hier nur auf die Toxizität erstrecken, eine Aufgabe, die auf den ersten Blick leichter erscheint als die Regeneration von Giftigkeit *und* verschwundener antigener Leistung. Ohne auf Einzelheiten dieser noch nicht abgeschlossenen Arbeiten einzugehen, sei nur kurz hervorgehoben, daß es bisher nicht möglich war, partiell oder (soweit nachweisbar) total entgiftete Formoltoxine wieder stark toxisch zu machen.

III. Die den Ablauf der Toxinsäurereaktion bestimmenden Faktoren.

Die Tatsache (welche schon *Doerr* feststellte und die wir in den vorliegenden Untersuchungen bestätigen konnten), daß die durch Mineralsäuren bewirkte Umsetzung der bakteriellen Toxine in ungiftige, reversible Produkte nicht unter allen Umständen restlos abläuft, sondern derart vor sich geht, daß bei Einhaltung bestimmter Bedingungen neben den eben genannten Derivaten auch noch unverändertes Toxin nachgewiesen werden kann, besitzt doppelte Bedeutung. Sie gestattet zunächst den Schluß, daß der Transformationsprozeß nicht darin bestehen kann, daß das Toxin bei saurer Reaktion in einen unlöslichen (und deshalb unwirksamen) Zustand übergeführt wird, sei es nun auf Grund chemischer Vorgänge oder infolge einer rein physikalisch bedingten Verminderung des Dispersitätsgrades; sie legt vielmehr die Vermutung nahe, daß sich Toxin und Säure im Sinne einer unvollständig ablaufenden, einem Gleichgewichtszustand zustrebenden Reaktion beeinflussen, deren Endeffekt (die Entstehung der atoxischen, nichtantigenen, reversiblen Abkömmlinge) nicht auf der Änderung der physikalischen Eigenschaften, sondern auf einer Änderung der chemischen Konstitution des Toxinmoleküls beruht. Zweitens aber gibt uns die Unvollständigkeit und der allmähliche Verlauf der Reaktion ein Mittel in die Hand,

um ihre Abhängigkeit von den verschiedenen, an der Versuchsanordnung beteiligten Faktoren messend zu verfolgen. Was in dieser Hinsicht ermittelt werden konnte, soll in diesem Kapitel auseinandergesetzt werden.

a) Die Reaktion als Funktion der Zeit.

Ein Diphtherietoxin (Bouillonkulturfiltrat) erwies sich als so toxisch, daß 0,004 ccm subcutan injiziert ein Meerschweinchen innerhalb von 4 Tagen gerade zu töten vermochten.

Von diesem Gifte wurden 13,5 ccm im Wasserbade auf 37° vorgewärmt und mit 1,5 ccm ebenfalls vorgewärmter $^{0,81}/_{n}$-HCl versetzt: Das Gemenge blieb im Wasserbade stehen. Nach verschiedenen Zeiten wurden Proben entnommen und ihre Giftigkeit in ziemlich genauen Reihenversuchen an Meerschweinchen von 250 g durch subcutane Injektion steigender Dosen austitriert. Die notwendigen Verdünnungen erfolgten mit kalter physiologischer (0,85%) NaCl-Lösung: injiziert wurde sofort nach Herstellung der Dilutionen und das Injektionsvolum konstant mit 1,0 ccm Flüssigkeit bemessen. Das sukzessive Anwachsen der Dosis letalis minima ist aus folgender Tabelle zu ersehen:

Dauer der Säurewirkung:	Dosis letalis minima:
Null	0,004 ccm
30 Sekunden	$\leqslant$ 0,024 ccm
30 Minuten	$\leqslant$ 0,048 ccm
3 Stunden	= 0,096 ccm
8 „	= 0,192 ccm

Da die Bestimmungen trotz des großen Tieraufwandes noch immer zu ungenau und lückenhaft waren, müssen wir vorderhand darauf verzichten, den Vorgang in Form einer Kurve oder einer Gleichung darzustellen; auch kann derzeit nicht bestimmt gesagt werden, ob sich verschiedene Lösungen (Bouillonkulturfiltrate) des gleichen Toxins oder gar Toxine verschiedener Art identisch bzw. analog verhalten. Das obige Experiment wurde nur in einer Richtung ergänzt. Die Abnahme der Giftigkeit beweist an sich natürlich nicht, daß das in derselben zum Ausdrucke gelangende Toxinmanko zur Gänze auf die Umsetzung in das atoxische, reversible Derivat zurückzuführen ist; es könnten ja auch atoxische, aber irreversible Spaltprodukte des Giftes gebildet worden sein. Es wurde daher eine gleiche Menge desselben Toxins in der nämlichen Weise angesäuert und nach 30 Min. sowie nach 8 Stunden je eine Probe entnommen, mit der äquivalenten Menge n-NaOH ($^{0,81}/_{n}$) neutralisiert und die Giftigkeit nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur neuerlich titriert:

Dauer der Säurewirkung:	Dosis letalis minima nach der Regeneration:
30 Minuten	0,006 ccm
8 Stunden	0,006 ccm

Die Regeneration war somit bei beiden Proben eine fast vollständige und vor allem auch eine gleich intensive, woraus die Folgerung ab-

geleitet werden darf, daß in den ersten 8 Stunden *der hier beschriebenen Reaktion* das native Toxin so gut wie vollständig in die atoxische, reversible Modifikation umgesetzt wurde und daß zur Zeit $t_1 = 30$ Min. viermal weniger von diesem Körper vorhanden war als zur Zeit $t_2 = 8$ Stunden.

b) Die Reaktion als Funktion der Säure-(Wasserstoffionen-)Konzentration.

α) Diphtherietoxin.

Die Dosis letalis minima des Ausgangsgiftes betrug 0,004 ccm (subcutane Injektion, Meerschweinchen von 250 g, Exitus innerhalb von 4 Tagen).

3 Portionen des Giftes von je 4,5 ccm wurden mit je 0,5 ccm steigender Salzsäurekonzentrationen versetzt und nach 20stündigem Verweilen im Wasserbade von 37° die Toxizität ausgewertet.

Säurekonzentration:	Dosis letalis minima nach 20 Std. bei 37°:
4,5 ccm Toxin + 0,5 ccm n/10-HCl	> 0,004 ccm, < 0,009 ccm
4,5 ccm „ + 0,5 ccm n/2,5-HCl	= 0,009 ccm
4,5 ccm „ + 0,5 ccm n/1-HCl	> 0,048 ccm, ≦ 0,144 ccm

β) Dysenterietoxin („Toba I").

Die Dosis letalis belief sich auf 0,1 ccm intravenös für Kaninchen von 1500 g.

3 Proben von je 9 ccm, versetzt mit je 1,0 ccm steigender Säurekonzentration. Auswertung der Toxizität nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur:

Säurekonzentration:	Dosis letalis:
9,0 ccm Toxin + 1,0 ccm n/10-HCl	> 0,10 ccm, < 0,25 ccm
9,0 ccm „ + 1,0 ccm n/2,5-HCl	> 0,25 ccm, ≦ 0,50 ccm
9,0 ccm „ + 1,0 ccm n/1-HCl	> 5,0 ccm bzw. nicht bestimmbar.

Mit Rücksicht auf den Umstand, daß die giftigen Bouillonkulturfiltrate reichlich Puffersubstanzen enthalten, wurde der Wasserstoffexponent (p_H) des nativen Toxins und der angesäuerten Proben desselben, allerdings nur approximativ mit Hilfe colorimetrischer Methoden (amerikanische Farbstoffindicatoren) bestimmt. Ferner wurden einzelne der angesäuerten Proben mit äquivalenten Mengen n-NaOH versetzt und die Dosis letalis nach erfolgter Regeneration (2stündiges Stehenlassen der neutralisierten Gemenge) neuerlich ausgewertet. Die Zusammenstellung der Resultate lieferte folgendes Bild:

Natur der Lösung:	p_H	Dosis letalis minima vor der Regeneration:	nach
Natives Dysenteriegift	8,0	0,1 ccm	
9 ccm Toxin + 1,0 ccm n/10-HCl	6,8	> 0,10 ccm, < 0,25 ccm	—
9 ccm „ + 1,0 ccm n/2,5-HCl	4,0	> 0,25 ccm, ≦ 0,50 ccm	0,10 ccm
9 ccm „ + 1,0 ccm n/1-HCl	2,4	> 5,0 ccm	0,25 ccm

Natürlich sind auch hier Ergänzungen unbedingt notwendig. Es läßt sich aber doch der Schluß ziehen, daß die Säure-Toxin-Reaktion bei niedrigeren H˙-Konzentrationen nur sehr unvollständig oder höchstwahrscheinlich sehr langsam abrollt, und daß sie erst bei einem p_H von ca. 4,0—3,0 eine erhebliche Intensivierung bzw. Beschleunigung erfährt; ferner daß auch H˙-Konzentrationen, die einem p_H von 2,4 entsprechen, das Toxin noch zum allergrößten Teile in die reversible Modifikation und nur in geringem Ausmaße in irreversibel ungiftige Verbindungen umsetzen, so daß die Reaktivierungsprozedur (falls eine bestimmte Reaktionsdauer und eine bestimmte Temperatur nicht überschritten werden) von gutem Erfolg begleitet ist. Werden die eben genannten H˙-Konzentrationen noch weiter erhöht, etwa auf 1,5—1,0 p_H, dann gelingt die Regeneration allerdings nicht mehr so gut und das wieder zum Vorschein gebrachte Toxinquantum beträgt nur mehr 5 bis 10% des in der Ausgangslösung vorhanden gewesenen. Genaue Angaben über *die optimale Wasserstoffionenkonzentration, bei welcher eine maximale Ausbeute an atoxischen und reversiblen Giftderivaten erzielt wird,* können derzeit nicht gemacht werden, und zwar nicht einmal für ein bestimmtes Toxin, geschweige denn für alle Toxine, welche die in Rede stehende reversible Reaktion liefern. Die Schwierigkeiten, welche sich derartigen Ermittlungen in den Weg stellen, sind ungewöhnlich groß und sind hauptsächlich in dem Umstande begründet, daß man beim Experimentieren mit Bouillonkulturfiltraten nicht von reinen oder auch nur annähernd reinen Toxinlösungen ausgeht, sondern von Lösungen, die außer dem Toxin die verschiedensten Begleitsubstanzen führen, die mit der zugesetzten Säure sowohl wie mit der zur Regeneration benutzten Basen reagieren können. Es kommen da nicht nur diverse salzartige Stoffe, sondern auch nieder- und höhermolekulare Proteïde sowie aus dem Bakterienzerfall stammende antigene Stoffe in Betracht, so daß die Reaktion zwischen Säure und Toxin nur einen Partialprozeß bildet, der mit anderen simultan oder sukzedan verlaufenden chemischen Vorgängen eng verwoben ist und sich von denselben durch die experimentelle Analyse nicht mit hinreichender Schärfe abgrenzen läßt. Versuche mit reineren Toxinpräparaten sind im Gange und behalten wir uns vor, über dieselben seinerzeit Bericht zu erstatten.

c) Abhängigkeit der Reaktion von der besonderen Beschaffenheit der zum Versuche verwendeten Bouillonkulturfiltrate.

Bei der Prüfung des Verhaltens verschiedener Dysenteriebouillonkulturfiltrate fiel es auf, daß sowohl die Inaktivierung durch Säure als auch die Reaktivierung durch Alkalien nicht immer in der gleichen Weise abläuft, sondern daß beträchtliche Differenzen zu beobachten sind, und zwar auch dann, wenn man bestrebt ist, alle übrigen Versuchs-

bedingungen möglichst gleich zu gestalten. Man gewann den Eindruck, daß der Reaktionsausfall in irgendeiner Weise mit der Toxizität der benutzten Giftlösungen zusammenhängen müsse und daß sich diese Beziehung in der Existenz von drei, ziemlich gut charakterisierbaren Reaktionstypen ausdrückt:

1. Lösungen (Bouillonkulturfiltrate) von *hoher primärer Toxizität* behalten unter dem Einfluß einer Wasserstoffionenkonzentration, die dem p_H von ca. 2,5 entspricht, ihre Giftigkeit zum Teil bei; die Regeneration ist eine vollständige oder annähernd vollständige.

Das Dysenterietoxin „γ" z. B., dessen Dosis letalis nur *0,025 ccm* für Kaninchen von 1500 g betrug, verhielt sich beim Zusatz von 1 ccm $^{0,81}/_n$ HCl pro 9 ccm und 24stündigem Stehen des Gemisches bei 20° so, daß die Dosis letalis auf *0,5 ccm* anstieg; nach der Regeneration (äquivalente Menge NaOH, 2 Std. bei 37° C) wirkten wieder 0,025 ccm tödlich.

2. *Mittelstarke Gifte* verlieren im angesäuerten Zustande ihre Toxizität und ihr antigenes Vermögen anscheinend völlig; die Reaktivierung bringt beide Leistungsqualitäten wieder zum Vorschein, allerdings mit einem deutlich ausgeprägten Verlust. Hierher gehörte das Bouillonkulturfiltrat „Toba I".

3. *Schwache Gifte* werden durch Säuren unwirksam, lassen sich aber nicht mehr reaktivieren (Filtrat „Toba VIII").

Die folgende Tabelle illustriert diese Differenzen sehr gut; sie bezieht sich auf die drei vorstehend erwähnten Giftbouillonen, die sämtlich in identischer Weise mit Säure inaktiviert (9 ccm Gift plus 1 ccm $^{0,81}/_n$ HCl; 24stündiges Stehenlassen bei 20° C) und mit Alkali (äquivalente Menge NaOH; 2 Std. bei 20° C reaktiviert wurden:

Bezeichnung d. Giftlösung:	Dosis letalis minima des nativen,	des inaktivierten,	des reaktiv. Giftes:
I. „Toxin γ"	0,025 ccm	0,5 ccm	0,025 ccm
II. „Toba I"	0,100 ccm	nicht bestimmbar (> 5 ccm)	0,250 ccm
III. „Toba VIII" . . .	0,250 ccm	„ „ (> 5 ccm)	nicht bestimmbar

„Toba VIII" war im reaktivierten Zustände nicht nur ungiftig, sondern vermochte auch im Gegensatz zu den beiden anderen reaktivierten Toxinlösungen keine aktiv-antitoxische Immunität hervorzurufen.

Die erste Frage, die sich noch vor der Beurteilung dieser Resultate erhebt, ist selbstverständlich die, ob in allen drei Bouillonkulturfiltraten nach dem Zusatze der gleichen Salzsäuremengen auch eine identische H'-Konzentration herrschte, da diese ja, wie gezeigt wurde, den Reaktionsablauf entscheidend beeinflußt und bei Überschreitung einer bestimmten Grenze zur Bildung irreversibler atoxischer Toxinderivate führen kann. Nun belief sich der p_H nach dem Säurezusatze für

Toxin γ auf	2,39
Toba I auf	2,4
Toba VIII auf	1,64,

so daß man immerhin daran denken könnte, das besonders stark abweichende Verhalten von „Toba VIII“ auf die höhere, in Aktion getretene H˙-Konzentration zu beziehen. In den Versuchen mit „Toxin γ“ und „Toba I“ war aber die einwirkende H˙-Konzentration dieselbe; trotzdem ließ sich eine, wenn auch geringere und mehr graduelle Differenz auch bei diesen beiden Giftbouillonen konstatieren, so daß es schon aus diesem Grunde nicht zulässig erscheint, die angewendete H˙-Konzentration als den allein maßgebenden Faktor zu betrachten. Um volle Gewißheit in dieser Beziehung zu erhalten, wurden jedoch noch mehrfache Versuchsserien zu dem Zwecke angesetzt, um den Reaktionstypus der starken Toxine durch Änderung der Reaktionsbedingungen in jenen der schwachen Giftbouillonen umzuwandeln und umgekehrt; doch gelang es bisher auf diese Weise nicht, die Unterschiede zwischen den beiden Extremtypen völlig auszugleichen.

So wurde z. B. das kräftige „Toxin γ“ einmal durch 24 Stunden bei 20° C einer H˙-Konzentration von $p_H = 1,35$, ein anderes Mal einer H˙-Konzentration, die dem p_H von 1,27 entsprach, exponiert. Toxizität und antigenes Vermögen schwanden zwar unter dem Einflusse der Säure fast vollständig; die Regenerationsfähigkeit blieb aber erhalten, indem sowohl die Toxizität als auch die immunisierende Wirkung nach der Abstufung der Säure wieder zum Vorschein kamen, die Toxizität allerdings nicht in dem Ausmaße, wie nach vorheriger Inaktivierung durch schwächere Säuregrade ($p_H = 2,39$). Da eines dieser Experimente schon im Kapitel 1 in extenso wiedergegeben wurde, genügt es, an dieser Stelle nur die Abschwächungen und Verstärkungen der Giftigkeit von „Toxin γ“ bei verschiedenem p_H anzuführen:

Letale Dosis des nativen „Toxins γ“:	Angewendeter Säuregrad:	Dosis letalis minima des angesäuerten,	Dosis letalis minima des reaktivierten Giftes:
0,025 ccm	$p_H = 2,39$	0,5 ccm	0,025 ccm
	$p_H = 1,35$	nicht bestimmbar	0,500 ccm
	$p_H = 1,27$	„ „	0,250 ccm

Andererseits bemühten wir uns, die Regenerationsfähigkeit des schwachen Giftes „Toba VIII“ dadurch zu konservieren, daß wir die Einwirkungsdauer der Säure ($p_H = 1,64$) von 24 auf 2 Stunden herabsetzten; Toxizität und Antigenfunktion wurden zwar auch in diesem Falle vollständig aufgehoben, aber der Zusatz von Alkali hatte keine deutliche Reaktivierung zur Folge. Wurde die Einwirkungsdauer der Säure unverändert gelassen, das Quantum der zugesetzten Säure dagegen erheblich reduziert (0,4 ccm $^{0,81}/_n$ HCl auf 9 ccm Toxin), so bestand der Effekt lediglich darin, daß das Toxin durch die Säure nicht mehr nachweisbar alteriert wurde, daß also native, angesäuerte und

wieder alkalisierte Giftbouillon ungefähr die gleiche Toxizität aufwiesen.

18 ccm Toxin „Toba VIII“ + 1,2 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung + 0,8 ccm nHCl, 24 Stunden bei 20° stehengelassen, dann ausgewertet:

Kaninchen	BA 60	1420 g	0,50 ccm	† in 2 Tagen; Cöcalödem
„	BA 61	1500 g	1,00 ccm	† in 2 „ ; „
„	BA 62	1500 g	2,00 ccm	† in 24 Stunden; Cöcalödem.

10 ccm der angesäuerten Giftbouillon mit 0,4 /NaOH und 0,6 ccm NaCl-Lösung versetzt, wirkten nach 2stündigem Stehen bei 20° C:

Kaninchen	BA 63	1450 g	0,25 ccm	† in 3 Tagen.
„	BA 64	1450 g	0,50 ccm	† in 5 „
„	BA 65	1500 g	1,00 ccm	† in 28 Stunden; Cöcalödem.
„	BA 66	1500 g	2,00 ccm	† in 18 „ ; „

Die native Giftbouillon besaß folgende Toxizität:

Kaninchen	TO 73	1400 g	0,10 ccm	Symptomlos.
„	TO 74	1400 g	0,25 ccm	† in 2 Tagen.
„	TO 75	1420 g	0,25 ccm	† in 3 „
„	TO 76	1370 g	0,50 ccm	† in 3 „ ; Ödem und Nekrosen des Coecums.

Der Umstand, daß der Reaktionstypus der Giftbouillons mit dem Grade ihrer primären Toxizität in Konnex zu stehen schien, könnte ferner dazu verleiten, die Verschiedenheit des Reaktionsablaufes zur *Toxinkonzentration oder richtiger zu dem Verhältnis zwischen Toxin und Säure in Relation zu bringen,* etwa in dem Sinne, daß sich die beiden Stoffe direkt miteinander umsetzen und daß daher größere Gewichtsmengen Toxin auch größere Mengen Säure erfordern. Eine ähnliche Annahme muß wohl *S. Fränkel* vorgeschwebt haben, welcher aus den zur Reaktivierung der „sauren“, ungiftigen Modifikation des Dysenterietoxins notwendigen Quanten Sodalösung das Molekulargewicht derselben berechnen wollte. So einfach dürften indes die Dinge kaum liegen. Anhaltspunkte dafür, daß Toxinkonzentration und inaktivierendes Säurequantum gleichsinnig zu- oder abnahmen, lassen sich aus den eben beschriebenen Versuchen mit starken, mittelstarken und schwachen Toxinen nur in ziemlich vager Form ableiten; im einzelnen fehlt es nicht an Widersprüchen, indem z. B. Toxin „Toba VIII“, obwohl es zehnmal weniger toxisch war als „Toxin γ“, durch 40% des für das letztere ausreichenden Säurequantums nicht mehr inaktiviert wurde. Indes müßten hier wohl genauere Versuche in modifizierter Anordnung angestellt werden, um den Einfluß der in den Bouillonkulturfiltraten enthaltenen, mit Säuren reagierenden Begleitsubstanzen auszuschalten, was, wie eine einfache Überlegung lehrt, auch ohne „Reinigung“ der Toxine durchführbar ist. Wichtig erscheint aber schon jetzt, daß die Menge Toxin (als wägbare Substanz gedacht), die selbst in hochtoxischen Bouillonkulturfiltraten vorhanden sein kann, nach den gangbaren und gut begründeten Vorstellungen nur eine minimale ist und daß man die

Säure, falls eine Inaktivierung, d. h. eine Ausbeute an reversiblen Toxinderivaten erzielt werden soll, in beträchtlichem (im Verhältnis zum Toxingewicht vermutlich enormen) Überschuß zusetzen muß.

Da keine der beiden im vorstehenden erörterten Erklärungen mit den Versuchsergebnissen vollkommen harmoniert, muß schließlich noch die Möglichkeit ins Auge gefaßt werden, daß das, was wir als Dysenterietoxin zu bezeichnen gewöhnt sind, überhaupt kein einheitlicher Körper, kein chemisches Individuum ist, sondern daß sich im Laufe des Wachstums der Dysenteriebacillen (und vielleicht auch anderer toxischer Bakterien) in der Nährbouillon verschiedene Stoffe bilden, die in ihrem Aufbau voneinander abweichen, in ihrer physiologischen Auswirkung (spezifische Giftigkeit, Antigenfunktion) jedoch identisch oder sehr ähnlich sind, ein Ausweg, der die alte Vorstellung *Ehrlichs* von den „Toxinspektren" in geänderter Form und Bedeutung wieder aufleben ließe. Durch die Annahme einer Vielheit von Dysenterietoxinen lassen sich selbstverständlich alle Versuchsergebnisse erklären, wenn man jedem der hypothetischen Stoffe eine besondere Reaktionsfähigkeit (im chemischen Sinne) zuschreibt und je nach dem Resultat, welches das Experiment liefert, eine dazu passende Zusammensetzung der Ausgangs-Giftbouillon rückläufig konstruiert. Nur ist eben die Übereinstimmung zwischen Hypothese und Beobachtung eine gewollte, durch beliebige Permutation der hypothetischen Elemente erzielte (was ja auch für die Toxinspektren *Ehrlichs* zum Teil zutrifft) und keine gefundene. Im vorliegenden Falle müßte man voraussetzen, daß sich unter den Stoffen, welche toxisch und immunisierend auf Kaninchen wirken, solche vorfinden, welche die Umsetzung in ungiftige, reversible Modifikationen gestatten, während andere unter absolut identischen Bedingungen von der Säure gar nicht angegriffen werden; eine dritte Gruppe würde endlich nicht in reversible, sondern in irreversibel atoxische Spaltprodukte umgesetzt werden. „Toxin γ" müßte dann Toxine der ersten und zweiten Art, „Toxin Toba I" nur solche der ersten und dritten, „Toxin Toba VIII" nur solche der dritten Art enthalten. Beweisen läßt sich diese Konzeption nicht, und sie soll daher in Anbetracht ihres geringen inneren Wertes nicht weiter besprochen werden.

IV. Partielle Regeneration der durch Säure inaktivierten giftigen Bouillonkulturfiltrate.

Vergegenwärtigt man sich nochmals, was auf Grund der bisher mitgeteilten Versuche über den Einfluß des Säurequantums auf die Ausbeute an reversiblen, atoxischen und nicht antigenen Toxinderivaten ermittelt werden konnte, so lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse folgendermaßen formulieren:

1. Geht man von *verschiedenen Bouillonkulturfiltraten* aus, welche dasselbe Gift (z. B. Dysenterietoxin), aber in verschiedener Konzentration enthalten, so ist es vorderhand aus unbekannten Gründen nicht möglich, aus jeder beliebigen Giftlösung die gleiche Menge des reversiblen Produktes durch entsprechende Variierung der Versuchsbedingungen, speziell durch Abstufung der zugefügten Säuremengen bzw. durch Herstellung der geeigneten H·-Konzentration darzustellen.

2. Verwendet man dagegen *ein und dasselbe Bouillonkulturfiltrat* („Dysenterietoxin"), so hängt die Menge des entstehenden reversiblen Produktes in hohem Grade vom zugesetzten Säurequantum bzw. von der erzeugten H·-Konzentration ab, derart, daß die Ausbeute mit der H·-Konzentration wächst. Diese Erscheinung läßt sich auch so in Worte kleiden, daß sich Toxin, reversibles Toxinderivat und Wasserstoffionen ins Gleichgewicht setzen und daß dieser Gleichgewichtszustand für jeden p_H ein anderer ist. Natürlich gilt dieses Gesetz nur für ein ganz bestimmtes Intervall der H·-Konzentration, welches derzeit noch nicht genau fixiert werden kann, da es für verschiedene Toxinarten verschieden ist und in geringerem Grade auch bei verschiedenen Lösungen (Bouillonkulturfiltraten) desselben Toxins variiert; bei einem genauer studierten „Dysenterietoxin" („Toxin γ") war das Intervall durch die Wasserstoffexponenten 6,0 und 2,5 approximativ begrenzt.

Soll die Vorstellung eines derartigen Gleichgewichtszustandes richtig sein, so muß jede Änderung der H·-Konzentration innerhalb des gedachten Intervalls auch eine Verschiebung der Mengenverhältnisse von Toxin und reversiblem Toxinderivat nach sich ziehen. Was damit gemeint ist, wird durch ein Beispiel klarer werden. Bezeichnet man die Mengen des Toxins (in seiner Ausgangsform) mit großen, jene des Toxinderivates mit kleinen Buchstaben und nimmt man weiter an, daß ein bestimmtes Volum des nativen Bouillonkulturfiltrates eine Toxinmenge = A enthält, so wird diese Menge durch den Säurezusatz vermindert, und zwar um jenen Betrag, der in die reversible Modifikation umgesetzt wurde und den wir a nennen wollen. Das Reaktionsvolum enthält somit nunmehr A—a Toxin und a reversible Modifikation. Wird jetzt die gesamte zugefügte Säuremenge durch Alkali neutralisiert und verläuft der Reaktivierungsprozeß ideal, d. h. vollständig, so kehrt die Lösung wieder zum Ausgangszustand zurück und verhält sich so, als ob sie A-Toxin und kein reversibles (ungiftiges) Derivat enthalten würde. Stumpft man aber nur einen Teil der Säure durch Alkali ab, dann müßte — wenn die Voraussetzung stimmt — nur eine Quote des reversiblen Derivates in Toxin rückverwandelt werden und die Prüfung der Toxizität des partiell neutralisierten Gemenges müßte ein Resultat ergeben, welches der Formel $A - {}^{a}/_{n}$ Toxin plus ${}^{a}/_{n}$ atoxisches Derivat entspräche. Man sollte somit erwarten, daß die partielle Neutralisation

einer durch Säure inaktivierten Giftlösung nur einen Teil der Ausgangstoxizität, die vollständige Neutralisation den ursprünglich vorhandenen Giftwert zum Vorschein bringt. Das ist nun de facto der Fall, und es ist uns in einem Falle gelungen, ein Experiment durchzuführen, auf welches das obige Schema ohne Änderung anwendbar ist.

Das „Toxin γ" wirkte in Mengen von 0,025 ccm auf Kaninchen von 1500 g intravenös injiziert sicher tödlich; Dosen von 0,01 ccm waren bereits ausnahmslos unwirksam.

27 ccm dieses Toxins wurden nun mit 3 ccm $^{0,81}/_{n}$-HCl versetzt; das Gemenge, dessen $p_H = 2,39$ betrug, blieb 24 Stunden bei 20° C stehen und sodann in steigenden Dosen Kaninchen intravenös injiziert:

Kaninchen	BA 34	1370 g	0,10 ccm	Symptomlos.
,,	BA 35	1500 g	0,25 ccm	,,
,,	BA 36	1370 g	**0,50** ccm	† in 6 Tagen; vorher Lähmungen.
,,	BA 37	1350 g	1,00 ccm	† in 5 Tagen; vorher totale Lähmung.

Nun wurden 10 ccm der angesäuerten Giftlösung mit der äquivalenten Menge $^{0,81}/_{n}$-NaOH versetzt (1 ccm) und nach 2stündigem Stehen bei 20° C ausgewertet:

Kaninchen	BA 38	1550 g	**0,025** ccm	nach 3 Tagen Lähmungen, in 10 Tagen †.
,,	BA 39	1400 g	0,050 ccm	† in 3 Tagen.
,,	BA 40	1550 g	0,100 ccm	† in 4 ,,
,,	BA 41	1370 g	0,250 ccm	† innerhalb von 24 Stunden.
,,	BA 42	1450 g	0,500 ccm	† ,, ,, 24 ,,

Weitere 10 ccm der angesäuerten Giftlösung erhielten einen Zusatz von 0,5 ccm nNaOH und 0,5 ccm NaCl-Lösung (Neutralisation des halben Säurequantums; nach 2 Stunden ausgewertet, belief sich die Toxizität auf 0,1 ccm.

Kaninchen	BA 43	1400 g	0,025 ccm	Symptomlos.
,,	BA 44	1450 g	0,050 ccm	,,
,,	BA 45	1550 g	**0,100** ccm	† in 3 Tagen; Cöcalödem.
,,	BA 46	1400 g	0,250 ccm	† innerhalb von 24 Stunden.
,,	BA 47	1400 g	0,500 ccm	† ,, ,, 24 ,,

Die Dosis letalis minima betrug also:

für das native „Toxin γ"	**0,025** ccm
,, ,, angesäuerte „Toxin γ"	**0,500** ccm
,, ,, vollkommen neutralisierte „Toxin γ"	**0,025** ccm
,, ,, partiell (zur Hälfte) neutralisierte „Toxin γ"	**0,100** ccm

Der Sicherheit halber wurde ein ganz analoger Versuch auch noch mit einem *Diphtherietoxin* (Bestimmung der Toxizität durch subcutane Injektion der Lösungen bei Meerschweinchen von 250 g) angesetzt. Das Resultat war im Prinzip das gleiche, nur mit dem Unterschiede, daß die völlige Reaktivierung des Giftes auch durch komplette Neutralisation der zur Inaktivierung verwendeten Säure nicht gelang.

Die Dosis letalis minima betrug in diesem Falle:

für das native Diphtherietoxin	**0,004** ccm
,, ,, angesäuerte Gift	**0,094** ccm
,, ,, komplett neutralisierte	**0,018** ccm
,, ,, partiell neutralisierte	**0,037** ccm

Die Frage nach dem Wesen der Inaktivierungs- und Reaktivierungsreaktion der Toxine kann vorläufig nur vermutungsweise und unter Vorbehalt beantwortet werden. Drei Möglichkeiten lassen sich u. E. auf Grund der hier mitgeteilten Versuchsresultate ausschließen:

1. Daß die Säure zu einer *rein physikalischen Zustandsänderung* der (kolloid vorgestellten) Toxinpartikel führt, welche zur Folge hat, daß die modifizierten Toxinteilchen mit den giftempfindlichen Zellen und den antikörperproduzierenden Geweben nicht mehr in Wechselwirkung treten können, sondern auf blande Art vom Organismus verarbeitet oder ausgeschieden werden. Dagegen spricht die Tatsache, daß unter bestimmten Bedingungen unverändertes Toxin und atoxische, reversible Produkte nebeneinander bestehen können und daß die letzteren durch partielle Neutralisation der Säure (also bei Aufrechterhaltung der sauren Reaktion) zum Teil wieder in das ursprüngliche Gift revertiert werden. Ebensowenig kann die Ursache der Inaktivierung des Toxins durch Säure in einem bloßen Unlöslichwerden desselben, die der Reaktivierung in der Wiederherstellung der Wasserlöslichkeit gesucht werden. Optisch ließen sich überdies solche Zustandsänderungen in Form von Flockungen nicht konstatieren.

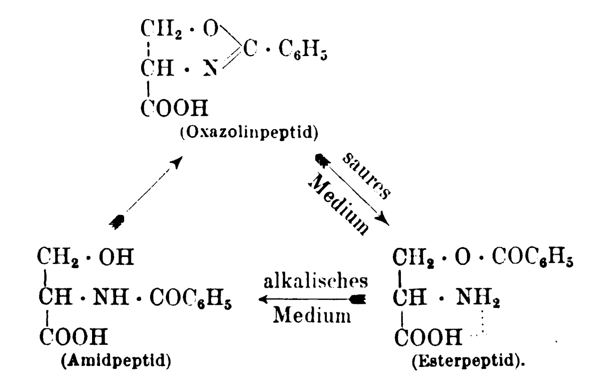
2. Die gleichzeitig mit dem Toxin einverleibte Säure läßt sich für die Unwirksamkeit bzw. für die geringere Wirksamkeit der angesäuerten Giftlösungen nicht verantwortlich machen.

3. Direkte Umsetzungen zwischen Toxin und Säure etwa im Sinne *einfacher Salzbildungen* sind schon deshalb höchst unwahrscheinlich, weil die Säuren stets im Überschuß zugesetzt werden müssen und dieser Überschuß in der Intervention von mit Säure reagierenden Begleitsubstanzen der toxischen Bouillonkulturfiltrate keine Erklärung findet.

Am plausibelsten erscheint bei dem derzeitigen Stande der Untersuchungen *eine intramolekulare Umlagerung*, die in den wässerigen Toxinlösungen einsetzt, sobald die Wasserstoffionen über die Hydroxylionen überwiegen, und die je nach der Temperatur und der Wasserstoffionenkonzentration mit variabler Geschwindigkeit fortschreitet. Beispiele für solche intramolekulare Umlagerungen, die schon bei relativ niedrigen Wasserstoffionenkonzentrationen eintreten und durch Alkalien wieder reversibel sind, kennt man aus der chemischen Literatur in genügender Zahl. Es sollen nur zwei Paradigmen dieser Art angeführt werden, welche zu dem hier diskutierten Problem in näherer Beziehung stehen.

Das eine betrifft einen Proteinbaustein, und zwar die Oxyaminosäure *Serin* und ist eben deshalb besonders wertvoll, weil die Toxine als niedermolekulare Proteide ziemlich allgemein definiert werden. *Bergmann* und *A. Miekeley* stellten aus dem Serin das N-Benzoylserin dar, einen Körper, welcher den Benzoylrest (die vereinfachte Peptidbindung) am

Stickstoff trägt. Diesen Körper vermochten sie in ein zweites Benzoylserin umzuwandeln, das den Benzoylrest am Sauerstoff trägt, keine Säureamidgruppe mehr enthält, dafür aber eine Estergruppe, und daher von *Bergmann* als Esterpeptid bezeichnet wird. Zwischen diesen beiden Körpern stand ein dritter Stoff, bei welchem der maskierte Benzoylrest gleichzeitig mit dem O und dem N in Verbindung war, *so daß sein Ringsystem, und zwar ein Oxazolinring resultierte.* Für unsere Betrachtungen erscheint es nun besonders wichtig, daß zwischen den drei bezeichneten Substanzen ein enger genetischer Zusammenhang nachweisbar war. Das Oxazolinpeptid war in neutraler oder alkalischer Lösung recht beständig, wurde aber in saurem Medium (und zwar schon bei verhältnismäßig geringen Wasserstoffionenkonzentrationen) in kurzer Zeit zur Gänze in das Esterpeptid umgesetzt, das wieder in saurer Lösung unverändert blieb, beim Abstumpfen der Carboxylgruppe durch Salzbildung jedoch in wenigen Minuten in das Amidpeptid (N-Benzoylserin) überging. Die sukzessiven Umwandlungen der „drei proteinverwandten Stoffe" ineinander veranschaulicht *Max Bergmann* durch folgendes Formelschema:



Wenn man in diesem Schema an Stelle des Oxazolinpeptids das native Toxin, an Stelle des Esterpeptids das atoxische Toxinderivat substituiert und die Tatsache vernachlässigt, daß die Rückverwandlung des Esterpeptids in die Ausgangsform (das Oxazolinpeptid) über eine Zwischenstufe (das Amidpeptid) führt, welche uns vorläufig bei der Toxinsäurereaktion noch unbekannt ist, so hat man offensichtlich den Fall vor sich, der uns hier beschäftigt. Von höchstem Interesse ist dabei der Umstand, daß bei den von *Bergmann* und *Miekeley* studierten Transformationen der Peptide ein (im Oxazolinpeptid) vorhandenes Ringsystem in saurem Medium in eine offene Kette übergeht und daß die Abstumpfung der Carboxylgruppe des Esterpeptids durch Zusatz von Alkalien (die Salzbildung) die Regeneration der originären cyclischen

Konstitution einleitet. Wie in Kapitel 1 gezeigt wurde, büßt das Toxin in saurem Medium nicht nur seine Giftigkeit, sondern auch seine aktiv immunisierende Wirkung (seine Antigenfunktion) ein und gewinnt beide Eigenschaften bei der Reaktivierung durch Alkalien wieder zurück. Nun ist es aber — seit *Obermayer* und *E. P. Pick* zum ersten Male diese Ansicht geäußert haben — immer wahrscheinlicher geworden, daß das Vorhandensein aromatischer Kerne eine der notwendigen chemischen Bedingungen für die Antigenfunktion organischer Verbindungen darstellt, womit ja auch — in parenthesi bemerkt — die Erfahrung übereinstimmt, daß die synthetischen Polypeptide von *E. Fischer* (Amidpeptide) nicht immunisatorisch wirken, selbst wenn man Ketten aus 18 oder mehr Aminosäuren aufbaut. Es ist daher gewiß nicht gewagt, wenn man annimmt, daß der Verlust der Toxizität und der Antigenfunktion, welchen die Toxine in saurem Medium erleiden, auf der Umlagerung cyclischer Systeme in offene Ketten beruht, und daß die Reaktivierung chemisch durch die Restitution der ursprünglichen ringförmigen Atomgruppierungen verursacht wird.

Das zweite Beispiel wäre das *Kreatin*,

```
      CH3
      |
      N
     / \
  CH2   C = NH
  |     |
  |     NH2
  COOH
```

das in 1 proz. Lösung beim 3—4stündigen Erwärmen mit n HCl auf dem Wasserbade in *Kreatinin*

```
      CH3
      |
      N
     / \
  CH2   C = NH
  |     |
  CO ── NH
```

übergeht. Die Rückverwandlung tritt beim Behandeln mit Alkalien ein. Dieses Beispiel besitzt indes geringere Bedeutung, da die saure Reaktion den Ring schließt, während ihn die Abstumpfung der Säure öffnet; wie auseinandergesetzt wurde, nötigen die herrschenden Auffassungen über die chemischen Grundlagen der Antigenfunktionen, für die Inaktivierung und Reaktivierung der Toxine gerade das entgegengesetzte Verhalten anzunehmen, falls man sich überhaupt entschließt, den Mechanismus der genannten Vorgänge im Übergehen cyclischer in offene bzw. offener in cyclische Atomgruppierungen zu verlegen.

Zusammenfassung.

1. Wässerige Lösungen von Dysenterie- oder Diphtherietoxin (Bouillonkulturfiltrate) werden durch Zusatz von Säuren entgiftet; durch Abstumpfung der Säure mit Alkalien läßt sich die Toxizität wiederherstellen (*Doerr*).

2. Gleichzeitig mit der Giftwirkung wird das antigene Vermögen (die aktiv immunisierende Wirkung) des Toxins aufgehoben bzw. reaktiviert. *Es lassen sich somit Antigene auf die bezeichnete Art in Nicht-Antigene verwandeln und umgekehrt Nicht-Antigene in Antigene umsetzen.*

3. Die Inaktivierung der Toxine durch Säure ist ein chemischer Prozeß, dessen Ablauf in erster Linie von der hergestellten Wasserstoffionenkonzentration abhängt, derart, daß innerhalb eines bestimmten Intervalles der unabhängig Variablen die entstehende Menge der atoxischen, nichtantigenen und reversiblen Toxinmodifikation mit der $H^{\cdot}$-Konzentration zunimmt. Bei einer bestimmten $H^{\cdot}$-Konzentration wächst die erzielte Ausbeute an ungiftigen, reversiblem Toxinderivat mit der seit Beginn der Reaktion verstrichenen Zeit; die Reaktion vollzieht sich somit nicht plötzlich, sondern schreitet durch mehrere Stunden fort, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit in den ersten Sekunden eine bedeutende ist und späterhin auf geringere Werte absinkt.

4. Aus diesen Reaktionsbedingungen ergibt sich die Konsequenz, daß man in angesäuerten Giftlösungen unter Umständen neben der atoxischen, reversiblen Modifikation noch unverändertes Toxin findet; solche Lösungen besitzen daher noch einen entsprechenden Grad von Toxizität und vermögen natürlich auch (in genügender Menge injiziert) aktive antitoxische Immunität hervorzurufen, wodurch bei mangelhafter Versuchsanordnung (unzureichender Auswertung der sauren Lösungen) antigene Eigenschaften der atoxischen, reversiblen Modifikation vorgetäuscht werden können. Wichtig ist die Tatsache, daß es in einzelnen Experimenten gelang, die Toxizität und die Antigenfunktion (soweit nachweisbar) völlig auszulöschen und durch Abstumpfung der Säure quantitativ wieder zum Vorschein zu bringen, d. h. die gesamte Toxinmenge in die reversible Modifikation umzuwandeln; ob sich dieses Resultat erzielen läßt oder nicht, scheint bei derselben Toxinart von (zur Zeit noch nicht bestimmten) besonderen Eigenschaften der verwendeten Bouillonkulturfiltrate abzuhängen.

5. Als Nebenprodukte entstehen bei der Säureeinwirkung häufig atoxische, irreversible Toxinabkömmlinge, d. h. ein Teil des Toxins wird engüdltig deterioriert (zersetzt).

6. Um die reversiblen Derivate in das Toxin zurückzuverwandeln, genügt es, wenn man die zugesetzte Säure durch äquivalente Mengen Alkali (Natronlauge) abstumpft. Überalkalisieren beeinträchtigt die

Reversion. Partielle Neutralisation der Säure bewirkt eine partielle Regeneration des Toxins. Die der Reaktivierung zugrunde liegende chemische Reaktion verläuft ungleich rascher wie die Inaktivierung und ist anscheinend in kürzester Zeit nach dem Zusatze des Alkalis beendet.

7. An der Hand von Analogien aus der Eiweißchemie, speziell auf Grund der von *M. Bergmann* studierten Eigenschaften des N-Benzoylserins und verwandter Peptide, wird die Hypothese aufgestellt und motiviert, daß die Säureinaktivierung der Toxine auf einer intramolekularen Umlagerung beruht, welche eine Transformation bestimmter, im Toxinmolekül vorhandener, die Toxizität und namentlich die Antigenfunktion bedingender Ringsysteme in offene Ketten zur Folge hat. Die Reaktivierung wäre dann der physiologische Ausdruck der Rückverwandlung der offenen Ketten in die ursprüngliche cyclische Atomgruppierung.

Die Annahme, daß im Toxinmolekül unbeständige, schon bei relativ geringfügigen Eingriffen zerfallende Ringsysteme vorkommen, harmoniert übrigens auch mit der bekannten, so außerordentlich großen Labilität dieser Stoffe, die ihre strukturelle Erforschung bisher in hohem Maße erschwert hat. Vielleicht bietet die hier beschriebene Reaktion infolge ihrer Reversibilität ein Mittel, um zu präziseren Anschauungen über die Konstitution der Toxine und damit auch zu exakteren Vorstellungen über die chemischen Grundlagen der Antigenfunktion zu gelangen.

8. Andere reversible, durch biologische Methoden nachweisbare Reaktionen der Toxine konnten nicht ermittelt werden. Die Entgiftungen von Toxinlösungen durch Hydroxylionen (Alkali) oder durch Formol erwiesen sich in einigen, mehrfach variierten Versuchen als irreversibel.

Literaturverzeichnis.

Roux und *Yersin*, Ann. de l'inst. Pasteur 1889. — *Chantemesse*, IX. internat. Kongr. f. Hygiene u. Dermographie 1898. — *Ritchie*, Journ. of hyg. 1904. — *Doerr*. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — *Doerr*, Biochem. Zeitschr. 7. 1907. — *Arrhenius*, Immunochemie. Leipzig 1907. — *Morgenroth*, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Festschrift zur Eröffnung des Pathologischen Instituts Berlin 1906 und Biochem. Zeitschr. 1907. — *Fermi* und *Pernossi*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1894. — *Morgenroth* und *Pane*, Biochem. Zeitschr. 1906. — *Kirschbaum*, Wien. klin. Wochenschr. 1914. — *S. Fränkel*, ebenda. — *Bergmann, M.*, Naturwissenschaften 1924 (daselbst Literatur und genauere Angaben über die hier besprochenen Peptide). — *Dorner*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907 (Literatur über Kreatin und Kreatinin).

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Prof. *M. Hahn.*)

Studien zur Verkehrshygiene.

I. Eine Methode zur Bestimmung kohlenstoffhaltiger Gase in der Luft.

Von

M. Hahn und **J. Hirsch.**

Mit 3 Textabbildungen.

A. Einleitung.

Chronische Schädigungen der Gesundheit durch *Verkehrsmittel* sind vor allem dann zu erwarten, wenn dieselben *täglich* benutzt werden, Verhältnisse, wie sie eigentlich nur in mittleren und größeren Städten zu finden sind, wo die Entfernung der Wohnung von der Arbeitsstätte eine immer größere wird und daher zur täglichen Benutzung der öffentlichen Verkehrsmittel zwingt. Die *Fußwanderung* nach der Stätte der Berufstätigkeit und von derselben, die früher dem Großstädter möglich war, bedeutete mit ihrer Dauer von vielleicht durchschnittlich 20 Min. für ihn sogar einen gesundheitlichen Vorteil, eine Entlastung des Körpers durch Anregung des Stoffwechsels, eine muskuläre Übung und eine Abhärtung. Die beschauliche Ruhe, in der der Weg zurückgelegt werden konnte, äußerte einen nervenberuhigenden Einfluß, bedeutete eine Entspannung von der beruflichen Gehirntätigkeit. Der moderne Verkehr hat alle diese günstigen Einwirkungen zum größten Teil zum Verschwinden gebracht. Selbst wenn der Betreffende die lange Fußwanderung nicht scheuen würde, so würde *sie keineswegs mehr* die günstigen Einflüsse äußern, *wie in früherer Zeit.* Schon die Notwendigkeit, durch *angespannte Aufmerksamkeit*, den *Unfallgefahren* des Verkehres zu entgehen, ferner die *verschiedenartigen Geräusche verhindern eine geistige Erholung.* Das gilt auch für die Fälle, wo einzelne Verkehrsmittel wie *Fahrräder, Motorräder, Automobile* von den Betreffenden *selbst gelenkt* werden. Auch hier kann der Aufenthalt in freier Luft, die körperliche Bewegung, die unter Umständen damit verbunden ist, kaum ein Äquivalent bieten für die Anspannung des Nervensystems, wie sie eine sichere Führung der Fahrzeuge unter den heutigen Verkehrsverhältnissen verlangt. Die Erkenntnis dieser Tatsache hat im Zusammenhang mit der

wachsenden Entfernung den größten Teil des großstädtischen Publikums zur Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel geführt. Dabei ist die Zeit, die der Großstädter, namentlich wenn er im Vorort wohnt, in den öffentlichen Verkehrsmitteln zubringt, durchaus nicht gering zu schätzen; denn in den meisten Fällen liegt es so, daß entweder eine 15—20 Min. dauernde Fahrstrecke 4 mal zurückgelegt wird, oder eine $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde dauernde 2 mal täglich; jedoch sind auch längere Fahrzeiten durchaus nicht ungewöhnlich. Man wird im allgemeinen einen Durchschnitt von 1—1$^1/_2$ Stunden täglicher Fahrzeit, ungerechnet die Wege, die zur Erreichung der Abfahrtstation zurückgelegt werden, ansetzen können. Das wäre aber etwa $^1/_8$—$^1/_5$ der Arbeitszeit und es ist klar, daß das Streben dahin gehen muß, *auch für diesen Tagesabschnitt möglichst gesundheitlich günstige Verhältnisse herzustellen.*

Wenn auch nicht ganz erschöpfend, so doch vielleicht einigermaßen übersichtlich lassen sich die gesundheitlichen Gefahren, die die Verkehrsmittel mit sich bringen, folgendermaßen einteilen. *1. Unfälle, 2. vermehrte Infektionsgelegenheit, 3. Wärmestauung bzw. Erkältungsgefahr, 4. Einatmung giftiger Gase, 5. Schädigung des Nervensystems durch Erschütterung und Geräusche.* Nicht alle diese Schädigungen lassen sich einwandfrei feststellen und untersuchen, aber trotzdem erwächst der Hygiene die Pflicht, sich eingehender als bisher damit zu beschäftigen. Nicht nur die Art und Zahl der Verkehrsmittel ist gestiegen entsprechend der größeren Benutzerzahl: der Erwerbssinn der großen Verkehrsgesellschaften und auch der städtischen Verwaltungen, soweit sie den Betrieb der Verkehrsmittel selbst in die Hand genommen haben, insbesondere aber die Materialeinschränkung, die uns durch den Krieg und die Nachkriegszeit auferlegt wurde, haben dazu geführt, wichtige Grundsätze des öffentlichen Verkehrs teilweise oder ganz aufzugeben und z. B. durch *Überfüllung* der Wagen, durch Verwendung *gesundheitsschädlicher Betriebsstoffe*, durch Zusammendrängen des *Verkehrs in einzelnen Straßen, die Gefahren des modernen Verkehrslebens auf ein vor dem Kriege unerhörtes Maß zu steigern.* Man hat aber auch mitunter den Eindruck, als ob man angesichts der raschen Entwicklung des Verkehrs, wie sie namentlich in der ungeheuren Vermehrung der Automobile ihren Ausdruck findet, Verkehrsproblemen gegenübersteht, deren *Schwierigkeit* oder *Unlösbarkeit erst jetzt erkannt* worden ist.

Insbesondere hat die Verunreinigung der Großstadtluft durch die *Abgase der Automobilmotoren* bei dem Anwachsen des Verkehrs eine erhebliche Steigerung erfahren. Mag diese Verschlechterung der Luft auch keine akute Schädigung der Gesundheit hervorrufen, so muß man doch an eine chronische, durch toxische Gase verursachte denken und schon den schlechten Geruch, der damit verbunden ist, als ein Moment von Bedeutung ansehen; denn jede Geruchsverschlechterung setzt

erfahrungsgemäß zunächst die *Tiefe* der Atmung herab, bei vielen Menschen auch den *Appetit.* Es liegt somit ein wesentliches Problem der öffentlichen Gesundheitspflege vor und man muß sich klar darüber sein, daß die Anhäufung der Automobilabgase in den Straßen, die bisher lediglich als eine Belästigung empfunden wird, bei fortschreitender Entwicklung des Verkehrs zu einer *direkten Gefährdung* der Großstadtbewohner führen kann. Zu dieser Anschauung berechtigen die Erfahrungen, die in *verkehrsreichen Städten Amerikas* gesammelt worden sind und die bereits zu darauf bezüglichen hygienischen Untersuchungen[1]) Veranlassung gegeben haben. Auch in Deutschland hat man bereits *vor* dem Kriege angefangen, sich mit der hygienischen Bedeutung der *Automobilgase* zu beschäftigen[2]).

Die Automobilgase bestehen aus nicht verbrannten Betriebsstoffen, unvollkommen verbrannten Kohlenstoffverbindungen und aus Kohlensäure, dem Endprodukte vollkommener Verbrennung, sowie aus Wasserstoff, Luftstickstoff und aus Resten von Luftsauerstoff. Von den aus den Automobil-Betriebsstoffen und den Schmierölen entstehenden Verbrennungsgasen sind es durchweg die *nicht oder unvollkommen oxydierten* Kohlenstoffverbindungen (Benzin, Benzol, Toluol, Acrolein, Methan, Kohlenoxyd usw.), die eine Belästigung und gesundheitliche Schädigung hervorrufen können.

Die direkte Analyse der *Abgase* zeigt aber, daß bei der Verwendung des gleichen Betriebsstoffes die prozentuale Zusammensetzung *großen Schwankungen* unterliegt, die durch die Konstruktion des Motors und seine momentane Beanspruchung, durch die Oxydation der Schmieröle und zahlreiche andere Momente bedingt sind. Deshalb ist es auch nicht angängig, aus der Messung eines *einzelnen* Gases Rückschlüsse auf die Zusammensetzung und auf die Gesamtmenge der Abgase oder ihre Schädlichkeit zu ziehen.

Alle bisherigen hygienischen Untersuchungen haben *ausschließlich* oder *in erster Linie* den Gehalt der von Abgasen verunreinigten Luft an *Kohlenoxyd* festzustellen versucht. Das in seiner Giftwirkung wohlbekannte Kohlenoxyd bildet sicherlich einen wesentlichen giftigen Bestandteil der Abgase. Aber *es liegt durchaus kein Grund vor, die Geruchsbelästigung und den toxischen Einfluß der anderen unverbrannten oder unvollkommen verbrannten Gase* unbeachtet zu lassen. Über akute und auch chronische Erkrankungen durch Benzin- und Benzolinhalation

[1]) *D. Dale Logan,* Journ. of state med. **28**, 306—319. 1920. — *Yandell Henderson,* Journ. of industr. Hyg. **3**, 79—92, 137—146. 1922. — *Yandell Henderson* und *Howard W. Haggard,* Journ. of the Americ. med. assoc. **81**, 385—391. 1923. — *Anfin Egdahl,* Ebenda **81**, 282—284. 1923.

[2]) *A. Korff-Petersen,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **69**, 135—148. 1911. — *L. G. Meyer,* Arch. f. Hyg. **84**, 79—120. 1914. — *G. Wolff,* Bitumen **19**, 82—85, 98; Gesundheits-Ing. **44**, 271—274. 1921.

liegen zahlreiche Erfahrungen aus gewerblichen Betrieben vor[1]). Für die Giftigkeit der Produkte unvollkommener Verbrennung (Aldehyde, Alkohole, ungesättigte Kohlenwasserstoffe) spricht schon allein ihre außerordentliche chemische Reaktionsfähigkeit[2]). Es erschien uns daher richtiger, eine Methode anzuwenden, die eine quantitative Auswertung der *gesamten* voraussichtlich hygienisch differenten, C-haltigen Abgase in der atmosphärischen Luft gestattet. Dabei war es von vornherein klar, daß angesichts der großen Verdünnung, welche die Abgase in der Luft erfahren, und angesichts ihrer raschen Verteilung nur eine *außerordentlich fein arbeitende analytische Methode* zum Ziele führen konnte.

B. Prinzip der Methode.

Gehen wir von der berechtigten Annahme aus, daß für die hygienische Beurteilung der durch Auspuffgase verunreinigten Luft ausschließlich die nicht oder die unvollkommen verbrannten Kohlenstoffverbindungen in Frage kommen, so kann der aus der Verbrennung hervorgehenden Kohlensäure keinerlei hygienische Bedeutung beigemessen werden. Bei der schwankenden Zusammensetzung der Autoabgase darf im vorliegenden Falle der Kohlensäuregehalt nicht einmal als Indicator (nach *Pettenkofer*) zur hygienischen Wertung herangezogen werden. Je vollständiger nämlich die Betriebsmittel ausgenützt werden — je mehr Kohlensäure und je weniger Produkte unvollkommener Oxydation entstehen —, als desto einwandfreier kann nicht nur vom technischen, sondern auch vom hygienischen Standpunkt aus der Betrieb des Motors gelten. Eine gesundheitsschädliche Anreicherung von Kohlensäure in der freien Luft ist im Hinblick auf die rasche Verdünnung der Abgase selbstverständlich nicht zu erwarten.

Wenn wir in den nachstehenden Untersuchungen trotzdem die Kohlensäure bestimmt haben, so geschah es nur, um zu richtigen Werten für den *nicht oxydierten* gasförmigen Kohlenstoff zu gelangen (s. u.). Die Bestimmung des noch oxydierbaren Kohlenstoffs in seiner Gesamtheit erschien uns aussichtsvoller und nach den obigen Darlegungen

---

[1]) *G. G. Santesson*, Arch. f. Hyg. **31**, 336—376. 1897. — *Selling*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1911, S. 51. — *Ch. Glaser*, Journal Soc. Chem. Industr. **30**, 519—520. — *E. Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, S. 1062. — *A. Heffter*, Dtsch. med. Wochenschr. **41**, 182—185. — *H. Schwenke*, Journal f. Gasbeleucht. **63**, 247—256. — *Seybold*, Ebenda **62**, 177. — *M. Adamkiewicz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1171. — *Ch. F. Horan*, Chem. Metallurg. Engineering **27**, 605. 1922. — *H. Mallison*, Desinfektion **8**, 16—17. 1923. — *Brücken*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 1120—1121. 1923. — *Teleky* und *E. Weiner*, Klin. Wochenschr. **3**, 226—228. 1924. — Über experimentelle Benzin- und Benzolvergiftungen s. auch *K. B. Lehmann*, Arch. f. Hyg. **75**, 1—119.

[2]) *Alexander Ellinger*, Handb. f. exp. Pharmakologie (herausgegeb. von A. Heffter), Bd. I, S. 871 ff. Berlin 1923.

hygienisch wichtiger, als diejenigen eines einzigen Gases wie z. B. des Kohlenoxyds, dessen Menge bei der wechselnden Zusammensetzung der Autoabgase und der starken Verdünnung, die sie je nach den Witterungsverhältnissen, insbesondere nach der Windrichtung in der Luft erfahren, nur eine außerordentlich geringe sein konnte. Zudem wird ja gerade der Anteil derjenigen Gase, welche die Geruchsbelästigung hervorrufen und nach unserer Ansicht schon dadurch von hygienischer Bedeutung sind, bei der Kohlenoxydbestimmung gar nicht berücksichtigt. Freilich gibt die quantitative Ermittelung des gesamten Kohlenstoffs über die *chemische Konstitution* der unverbrannten Autogase, sowie über die Menge der einzelnen Verbindungen *keine Auskunft*. Aber wir möchten es auch bezweifeln, ob es überhaupt möglich ist, eine Zerlegung des Gasgemisches durch quantitative Analyse bei der hochgradigen Verdünnung in der freien Atmosphäre einigermaßen genau durchzuführen. Für die hygienische Beurteilung, die sich auf die Gesamtmenge der verunreinigenden Gase erstreckt, liefert das nachstehende Verfahren durchaus exakte Werte, *bei welchem wir nach dem Prinzip der organischen Kohlenstoff-Elementar-Analyse abgemessene Luftproben über Kupferoxyd verbrannt und die verbrennbaren Gase als Kohlensäure bestimmt haben.* Die nachfolgend beschriebene Apparatur dient dazu, einerseits die Menge des oxydierbaren Kohlenstoffs, andererseits den ursprünglichen Gehalt der Luft an Kohlensäure (Luftkohlensäure + Abgasekohlensäure) festzustellen. Die Differenz zwischen den beiden Bestimmungen ergab die Menge des in der Luft vorhandenen unvollkommen oxydierten gasförmigen Kohlenstoffes.

Kohlenstoffhaltige Substanzen, die in *fester Form (Staub und Ruß)* die Luft verunreinigen, werden von der Analyse *nicht* erfaßt, da sie bei unserer Versuchsanordnung durch Sedimentierung in den feuchten Vorratsgefäßen zurückgehalten werden.

C. Apparatur.

Die Apparatur setzt sich aus folgenden Hauptteilen zusammen:

1. Vorratsgefäße für die zu untersuchende Luft und für Sauerstoff,
2. Verbrennungsvorrichtung und Zuleitung für nicht verbrannte Luft,
3. Absorptionssystem,
4. *Mariotte*sche Flasche.

Als *Vorratsgefäß* für die zu untersuchende Luft und für Sauerstoff dient je eine tubulierte Flasche (Abb. 1, L und O_2) von 5 l Rauminhalt. Die obere Öffnung jeder Flasche trägt einen durchbohrten Gummistopfen, durch den ein mit Schliffhahn regulierbares Ableitungsrohr führt. Durch den Gummistopfen des unteren Tubus geht eine mit Schliffhahn versehene Röhre, die durch einen Schlauch mit dem zu-

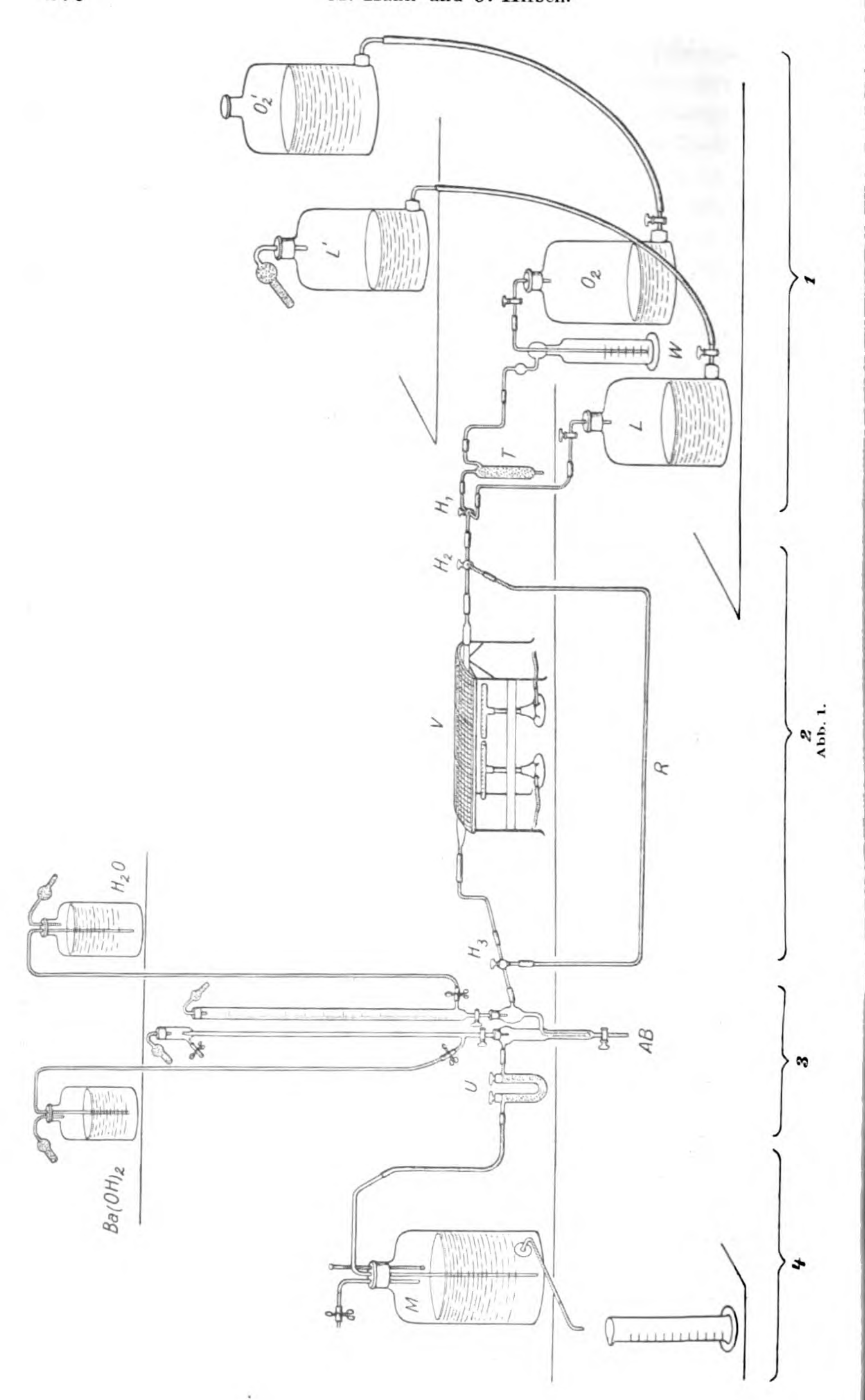


Abb. 1.

gehörigen, gleichfalls tubulierten, 5 l fassenden Niveaugefäß verbunden ist. Die Luft-Vorratsflasche ist innen mit einer dünnen Paraffinschicht überzogen, um eine Veränderung des Gasgemisches durch die Glaswand zu verhüten[1]). Das Niveaugefäß des Luftreservoirs *(L')* enthält als Sperrflüssigkeit eine kalt gesättigte, ausgekochte Kochsalzlösung, die eine Absorption von Gasen ausschließt, und trägt als Verschluß ein Natronkalk-Rohr. Das Niveaugefäß des Sauerstoffbehälters *(O_2)* ist mit einer etwa 10proz. Natriumhydroxyd-Lösung gefüllt zur Absorption etwaiger CO_2-Mengen. Während das Ableitungsrohr für die zu untersuchende Luft direkt mit einem Schenkel des Dreiwegehahns H_1 verbunden ist, sind an das Sauerstoffableitungsrohr eine mit 30proz. KOH beschickte Waschflasche *(W)* und dann ein mit Natronkalk gefüllter Trockenapparat nach *Pregl (T)* angeschlossen, um den Sauerstoff restlos von CO_2 zu befreien. Der Trockenapparat ist mit dem zweiten Schenkel des Dreiwegehahns H_1 verbunden. Der Dreiwegehahn H_1 gestattet somit einerseits die Entnahme der zu untersuchenden Luft, andererseits die von CO_2-freiem Sauerstoff.

An das Mittelstück des Dreiwegehahns H_1 schließt sich unmittelbar der Dreiwegehahn H_2 an, der den Gasstrom entweder zum *Verbrennungsrohr (V)* oder zum *Leitungsrohr (R)* führt. Als Verbrennungsrohr (nach *Dubsky:* Vereinfachte quantitative Mikroanalyse organischer Substanzen. Berlin 1917, S. 33) dient ein Jenaer Hartglasrohr von 10 mm äußerem Durchmesser und 43 cm Länge; das Rohr ist an dem einen Ende mit einem helmartigen, übergreifenden Glasschliff versehen, dessen capillar ausgezogene Spitze mit dem Dreiwegehahn H_2 verbunden ist. Das distale Ende des Verbrennungsrohres verjüngt sich zu einem capillaren, dickwandigen Schnabel von 4 mm äußerem Durchmesser. Das Rohr enthält zwischen zwei Kupferspiralen eine Füllung von feinstem, drahtförmigem Kupferoxyd. Das Verbrennungsrohr ruht auf dem von *Dubsky* (l. c. S. 18) angegebenen Verbrennungsgestell und wird von zwei mit Längsaufsätzen versehenen Teclubrennern beheizt. Zuleitungs- und Verbrennungsrohr münden in den Dreiwegehahn H_3, der seinerseits an das Absorptionsgefäß *(AB)* angeschlossen ist.

Für die Konstruktion des *Absorptionsgefäßes* (s. Abb. 2) waren nachfolgende Anforderungen maßgebend:

1. Anordnung einer genau abgemessenen Barytwasserlösung in möglichst hoher Schicht,
2. Feinste Verteilung des durchzuleitenden Gases,
3. Verlustlose Überführung der Ba $(OH)_2$-Lösung in ein Meßkölbchen unter Ausschluß der Luftkohlensäure.

---

[1]) Eine Absorption der oxydierbaren C-haltigen Gase an das Paraffin ist in der Zeitspanne, die die Analysen beanspruchen, nicht bemerkt worden.

Das Absorptionsgefäß setzt sich aus zwei Teilen zusammen; dem eigentlichen Absorptionsrohr *(A)* und einem vorgeschalteten Gefäß *(B)*. Das Zuleitungsröhrchen *(zu)* führt den Gasstrom seitlich in das birnförmige Gefäß (*B*), dessen obere Öffnung einen durchbohrten Gummistopfen trägt. Nach unten zu geht dieses Gefäß in ein winkelig gebogenes Verbindungsstück über. Dieses ist etwa in der Mitte des eigentlichen Absorptionsrohres seitlich eingeschmolzen, setzt sich in dessen Lumen nach unten in vertikaler Richtung fort und trägt an seinem Ende eine kleine Kugel *(K)* mit mehreren capillaren Öffnungen, die das durchströmende Gas in feinster Verteilung in die Absorptionsschicht austreten lassen. Das etwa 16 cm lange Absorptionsrohr *(A)* ist an seinem oberen, offenen Ende kugelig erweitert, verjüngt sich an der Eintrittsstelle des Verbindungsstückes und läuft in eine mit Schliffhahn versehene Spitze aus. Die obere Öffnung trägt einen durchbohrten Gummistopfen; etwas unterhalb des Stopfens ist seitlich das Ableitungsrohr *(ab)* angesetzt. Durch den Stopfen des vorgeschalteten Gefäßes führt die Spitze der Wasser-Bürette, durch den des Absorptionsrohrs die Spitze der Barytwasser-Bürette. Die — CO_2-freies — destilliertes Wasser enthaltende 50-ccm-Bürette ist gegen Kohlensäurezutritt durch ein aufgesetztes Natronkalkrohr geschützt; ein seitlicher Ansatz ist durch einen mit Quetschhahn verschließbaren Schlauch mit dem Abflußrohr einer hochstehenden Vorratsflasche (Abb. 1, H_2O) verbunden. Die 10 ccm fassende Barytwasser-Bürette (Modell *Dafert*) ist in $^1/_{100}$ ccm geteilt. Das obere Ende läuft in eine spitze Öffnung aus, die bei der Eichung der Bürette als Nullpunkt zugrunde gelegt ist. Der Nullpunkt wird durch Überlaufenlassen der Flüssigkeit in ein erweitertes Reservoir eingestellt, das mit seitlichem (durch Quetschhahn) sperrbarem Abfluß und aufgesetztem Natronkalkrohr versehen ist. Die Barytwasserbürette steht ebenfalls mit einem Vorratsgefäß *(Ba [OH]₂)* in Verbindung. Jede der Vorratsflaschen ist mit einem doppeltdurchbohrten Gummistopfen verschlossen, durch den das bis zum Boden reichende, heberartig wirkende Abflußrohr und ein Natronkalkrohr führen.

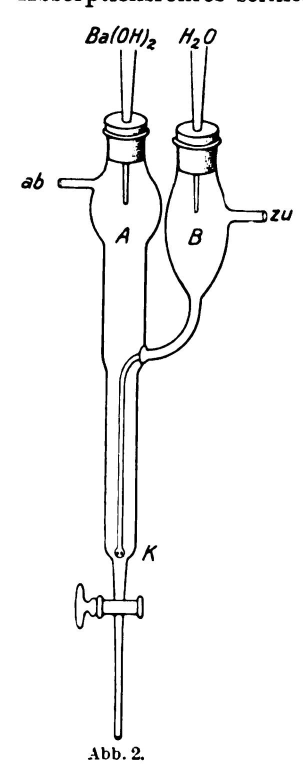


Abb. 2.

An das Absorptionsgefäß schließt sich ein U-förmiges durch zwei Schliffhähne verschließbares Natronkalkrohr an, das seinerseits mit

einer *Mariotte* schen Flasche *(M)* verbunden ist. Die *Mariotte* sche Flasche dient zur Messung des verbrannten bzw. durchgeleiteten Luftvolumens und trägt ein in den Gasraum ragendes Thermometer. Die Öffnung des Auslaufrohres der mit Wasser gefüllten Flasche und das Ende der Zuleitungsröhre werden auf gleiches Niveau eingestellt. Nachdem durch Lösen des Verbindungsschlauches ein Druckausgleich eingetreten ist, entspricht der in dem eben erwähnten Niveau herrschende Druck dem augenblicklichen Barometerstande. Der Druck im Gasraum der Flasche ist gleich dem atmosphärischen Drucke verringert um den Druck der vom Wasserspiegel bis zur Rohröffnung reichenden Wassersäule.

D. Die Entnahme von Luftproben.

Die zu untersuchenden Luftproben werden direkt in der Luftvorratsflasche *(L)* der Apparatur aufgefangen. Die Entnahme geschieht entweder durch Einpumpen mittels eines Blasebalgs oder durch Entleeren der mit Wasser gefüllten Flasche, indem nach Entfernen des oberen Stopfens der Stopfen des Tubus herausgezogen wird. Das aus der weiten Öffnung herausströmende Wasser ermöglicht eine Füllung in 10—15 Sek.; die geringe Menge des in der Flasche zurückbleibenden Wassers läuft an der paraffinierten Wand zu Tröpfchen zusammen, die den Gasen nur eine kleine absorbierende Oberfläche bieten. Beide Stopfen werden fest eingedreht und die Hähne der durchführenden Röhren geschlossen. Bei gutem Stopfenmaterial und einwandfreiem Schliff der Hähne ist ein Entweichen oder Einströmen von Luft — auch bei längerem Transport der Flasche — nicht zu befürchten[1]). Die Flasche wird sodann mit dem Schlauche des Niveaugefäßes und dem Verbindungsrohr zum Dreiwegehahn H_1 verbunden. Durch Öffnen des am Tubus befindlichen Hahnes wird der Inhalt der Luftvorratsflasche von der Sperrflüssigkeit unter Druck gesetzt.

Gang der Analyse.

Die Anordnung der Apparatur ermöglicht die Bestimmung der vorhandenen Kohlensäure und der gesamten flüchtigen Kohlenstoff-Verbindungen (CO_2 + zu CO_2 verbrennbare Substanzen) in der gleichen Luftprobe. Zur Ermittlung der CO_2 wird der Luftstrom durch das Leitungsrohr *(R)* dem Absorptionsapparat *(AB)* unmittelbar zugeführt. Bei der quantitativen Analyse der gesamten C-Verbindungen wird die Luft erst durch die zur Rotglut erhitzte Füllung des Verbrennungsrohrs *(V)* geschickt, wo die verbrennbaren Kohlenstoff-Substanzen zu CO_2 oxydiert werden; in dem Absorptionsgefäß wird sodann die Gesamtkohlensäure gebunden.

[1]) Die Aufarbeitung der Luftproben erstreckte sich über 10 Stunden. Die Übereinstimmung der Resultate innerhalb dieser Zeit spricht für die Brauchbarkeit des Flaschenverschlusses.

Zur Absorption dient eine etwa $^n/_{20}$-Barytwasserlösung, die auf eine etwa $^n/_{30}$-Oxalsäure eingestellt wird. Die exakte Bestimmung der Oxalsäure geschieht durch Titration von 100 ccm gegen eine $^n/_{10}$-Permanganatlösung, deren Titerwert durch Einstellen auf eine abgewogene Menge von Natriumoxalat (Präparat „*Kahlbaum*" mit Garantieschein) ermittelt ist. In die Vorratsflasche der Wasserbürette *(H_2O)* wird destilliertes, durch Auskochen von CO_2 befreites Wasser eingelassen. Der Sauerstoffgasometer *(O_2)* wird aus einer Bombe gefüllt und das mit der Luftprobe beschickte Gefäß (*L*), wie oben beschrieben, angeschlossen. Die zu untersuchende Luft wird bis zur Kreuzungsstelle am Dreiwegehahn H_1 vorgetrieben, indem der Verbindungsschlauch vor dem Hahne H_1 gelöst und nach kurzem Öffnen der Luftvorratsflasche wieder verbunden wird.

Dem eigentlichen Versuche geht die Füllung des ganzen Systems mit CO_2-freiem Sauerstoff voraus. Der Dreiwegehahn H_1 wird auf Sauerstoffzufuhr eingestellt und der Hahn der Sauerstoff-Vorratsflasche so weit geöffnet, daß in der Minute 50—60 Gasblasen die Waschflasche durchstreichen. Beginnt man mit der Gesamtbestimmung der kohlenstoffhaltigen Verbindungen, so muß — nach entsprechender Einstellung der Hähne H_1 und H_2 — das beheizte Verbrennungsrohr $^1/_2$—1 Stunde lang mit Sauerstoff durchspült werden. Vor Verwendung einer frischen Kupferoxydfüllung ist das Rohr mindestens 4 Stunden lang im O_2-Strom zu glühen; die ausgeglühte Füllung kann bei schonender Behandlung des Rohres für zahlreiche Analysen verwendet werden. Eine zuverlässige Reinigung des Absorptionsgefäßes wird am besten dadurch erreicht, daß man das angeschlossene Gefäß von der Bürette aus mit destilliertem, CO_2-freiem Wasser wiederholt durchspült.

Aus der Barytwasser-Bürette werden nunmehr etwa 4,5—4,9 ccm Lauge in das Absorptionsgefäß eingelassen. (Die Ablesung der vorgelegten Menge erfolgt nach Beendigung des Versuches, wenn sich in dem langen Bürettenrohr der Meniscus endgültig eingestellt hat.) Es werden noch etwa 1—2 ccm Wasser nachgefüllt, so daß die Absorptionsflüssigkeit bis zur Höhe des angeschmolzenen Kniestückes reicht. Sodann wird die auf Atmosphärendruck eingestellte *Mariotte*sche Flasche angeschlossen und der Dreiwegehahn H_1 zum Luftvorratsgefäß umgeschaltet. Unter die Ausflußöffnung der *Mariotte*schen Flasche wird ein 1000 ccm fassender Meßzylinder gestellt.

Der Hahn des Luftreservoirs wird langsam geöffnet und die Geschwindigkeit des Gasstromes so reguliert, daß pro Minute 10—15 ccm Wasser aus der *Mariotte*schen Flasche abtropfen. Je nach dem Kohlenstoffgehalt der zu untersuchenden Luft werden bis zu 1000 ccm durch die Apparatur geschickt. Man begnügt sich mit kleineren Mengen, sobald ein erheblicher Niederschlag im Absorptionsrohr ausfällt. Beim

Absperren des Luftstromes schließt man zunächst den Hahn des Luftreservoirs. Der Stand des Meniscus in der Barytwasser-Bürette wird festgestellt; die Menge des abgetropften Wassers und die Höhe der Wassersäule in der *Mariotte*schen Flasche bis zum unteren Ende des Einleitungsrohrs werden gemessen; die Temperatur im Gasraum der Flasche und der augenblickliche Barometerstand werden abgelesen. Nunmehr wird der Dreiwegehahn H_1 wieder umgeschaltet und durch Einleiten von ca. 200 ccm Sauerstoff die in der Apparatur noch vorhandene Luft durch das Absorptionsgefäß getrieben.

Zur titrimetrischen Ermittlung der durch die Barytlauge gebundenen Kohlensäure wird der Inhalt des Absorptionsgefäßes in ein 50 ccm fassendes, geeichtes Meßkölbchen übergeführt. Das Meßkölbchen (s. Abb. 3) trägt einen eingeschliffenen, hohlen Glasstopfen, an den ein mit einem Natronkalkrohr verbundenes, kurzes Röhrchen und ein mit Schlauch und Quetschhahn versehenes, bis zum Boden des Kölbchens reichendes langes Röhrchen seitlich eingeschmolzen sind. Das Meßkölbchen wird durch Einblasen von Sauerstoff oder Durchsaugen von Luft, die zunächst das Natronkalkrohr durchströmt, von Kohlensäure befreit. Über die untere Spitze des Absorptionsgefäßes wird ein doppeltdurchbohrter Gummistopfen gezogen, in dessen zweite Bohrung ein kurzes Glasrohr eingesetzt ist. Nach Entfernung des Schliffstopfens wird die Öffnung des Meßkölbchens über den Gummistopfen gestreift, der Hahn des U-Rohres gesperrt und der Schliffhahn des Absorptionsapparates geöffnet. Der Sauerstoffstrom treibt den Inhalt des Absorptionsapparates in das Meßkölbchen. Der Hahn des Absorptionsapparates wird geschlossen, der des U-Rohres wieder geöffnet und aus der Wasserbürette werden 10—15 ccm destilliertes H_2O in das Absorptionsgefäß zum Nachspülen eingelassen. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt und das Meßkölbchen mit der Spülflüssigkeit bis zur Marke aufgefüllt. Das Kölbchen wird zunächst mit einem gewöhnlichen Schliffstopfen verschlossen und der Inhalt gut durchgemischt; schließlich wird der oben beschriebene, hohle Stopfen aufgesetzt, der eine Entnahme des Inhalts unter Ausschluß der Luftkohlensäure gestattet.

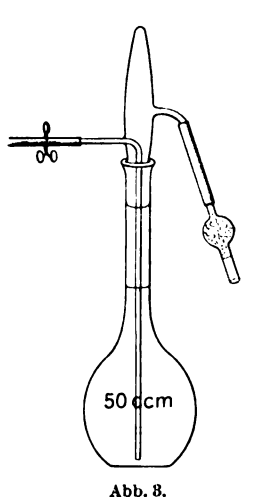


Abb. 3.

Frühestens nach 6 Stunden[1]) wird die Titration gegen die einge-

[1]) Übereinstimmend mit den Angaben von *Uffelmann* (Arch. f. Hyg. 8, 264) und *Bitter* (Zeitschr. f. Hyg. 9, 17) stellten wir fest, daß die Titerwerte erst nach dem Absetzen des Bariumcarbonates und nach längerem Stehenlassen eine konstante Endzahl erreichen.

stellte etwa $^{n}/_{30}$-Oxalsäure vorgenommen. Bei geöffnetem Quetschhahn werden mittels einer geeichten Pipette 10 oder 15 ccm aus dem Meßkölbchen entnommen und in einem kleinen Philippsbecher mit 1 Tropfen einer 1 proz. Phenolphtaleinlösung versetzt. Die Oxalsäure wird aus einer in $^{1}/_{100}$ ccm geteilte Mikrobürette zugetropft. Gegen Ende der Neutralisation wird nur mit Bruchteilen eines Tropfens titriert.

Aus der Differenz der vorgelegten und der aufgefundenen Barytlauge wird die Menge der absorbierten Kohlensäure in mg bestimmt. Bei der Umrechnung in ccm CO_2 pro mille durchgeleiteter Luft wird das Volumen des aus der *Mariotte*schen Flasche abgelaufenen Wassers, der im Gasraum der *Mariotte*schen Flasche herrschende Druck und die darin angezeigte Temperatur zugrunde gelegt.

Zur Ermittelung der in der Luftprobe ursprünglich vorhandenen Kohlensäure wird der Luftstrom durch das Leitungsrohr (*R*) dem Absorptionsapparat unmittelbar zugeführt. Im übrigen vollzieht sich die Analyse genau so wie die Bestimmung der gesamten C-Verbindungen. Die Differenz der Kohlensäurewerte aus beiden Analysen ergibt die Menge der in der Luftprobe vorhandenen, unvollständig oxydierten C-haltigen Substanzen.

E. Experimentelle Ergebnisse.

Die Brauchbarkeit der Methode haben wir zunächst durch Untersuchung des Kohlensäuregehaltes der *Luft im Freien* und zwar im Garten des Instituts erprobt. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, zeigen parallele Bestimmungen nur relativ geringe Abweichungen, die sich auf etwa *0,01 bis 0,015 ccm* CO^2 *pro Mille (= 0,02—0,03 mg* CO_2 *im Liter) um den Mittelwert bewegen.* Diese Differenzen sind so klein, daß sie jedenfalls für die von uns erstrebten Zwecke keine Rolle spielen. Erst nach dieser Sicherung der Methode entschlossen wir uns zu Untersuchungen überzugehen, die sich auf die Verunreinigung der Straßenluft durch Autoabgase und auf die Luft in geschlossenen Autoomnibussen, die, wie

Tabelle 1. *Kohlensäuregehalt der Luft im Garten des Institutes.*

Nr.	Datum	Temperatur	Barometer mm	ccm CO_2 ‰	Mittelwert
1	26. XI.	2,4°	757	$0{,}38_5$ $0{,}40_1$ $0{,}41_1$	$0{,}39_9$
2	27. XI.	3,8°	755,5	$0{,}37_1$ $0{,}36_9$	$0{,}37_0$
3	28. XI.	3,2°	756,5	$0{,}40_7$ $0{,}39_6$ $0{,}40_2$ $0{,}38_3$	$0{,}39_7$

schon der Geruch beweist, durch einströmende Abgase verunreinigt wird, erstreckten. (Tab. 2.)

Man muß sich von vornherein der Schwierigkeiten bewußt sein, welche der Nachweis so kleiner Mengen verunreinigender Gase in der freien Luft bietet und weiter auch, daß die *Ergebnisse* durch *allerhand Zufälligkeiten*, die teils in der Frequenz des Verkehrs selber, teils in der technischen Handhabung der Motoren, in den Brennstoffen, vor allem aber auch in *meteorologischen* Verhältnissen gelegen sein können, *außerordentliche Schwankungen* aufweisen müssen.

Man wird also die hier ermittelten Werte auch *nicht etwa als Standardwerte* oder als allgemein gültige Zahlen betrachten, sondern sie nur als Stichproben ansehen dürfen. *Trotzdem müssen wir ihnen eine gewisse Bedeutung zumessen; denn es dürfte zum ersten Male gelungen sein, der Geruchsempfindung, welche im allgemeinen die Leistungsfähigkeit der chemischen Analyse übertrifft, die für objektive Feststellungen nötige zahlenmäßige Grundlage zu geben* und *die Gesamtmenge* der kohlenstoffhaltigen verunreinigenden Gase in der freien Atmosphäre unter Verhältnissen zu bestimmen, *wie sie in den Großstädten* der alltägliche Straßenverkehr an *besonders lebhaften Punkten* mit sich bringt. Auffallend sind unter den Zahlen zunächst die relativ hohen Kohlensäurewerte, die in einzelnen Fällen in der *unverbrannten* Luft gefunden werden. Gerade in diesen Fällen aber war auch die *Differenz* zwischen den Kohlensäurewerten in der unverbrannten und verbrannten

Tabelle 2. *Autoabgase in der Straßenluft.*

Nr.	Datum	Temp. °	Bar. mm	Entnahme	ccm CO_2 ‰ nicht verbrannt	verbrannt	Differenz
1	31. X. 1924	10	750	Bunsenstraße, 1 m hinter dem stehenden Auto bei laufendem Motor . . .	$0,58_4$ $0,58_9$ M $0,58_6$	$2,26_9$ $2,25_6$ M $2,26_2$	$1,67_6$
2	4. XII. 1924	5,3	757	Ecke Bellevue- und Budapester Straße beim Anfahren der Wagenreihe .	$0,52_3$ $0,51_3$ M $0,51_8$	$0,97_1$ $0,92_1$ M $0,94_6$	$0,42_8$
3	2. XII. 1924	5,0	748	Potsdamer Platz, auf dem Fußgängersteig zwischen den Fahrstraßen	$0,36_6$ $0,37_2$ M $0,36_9$	$0,38_5$ $0,42_2$ M $0,40_3$	$0,03_4$
4	7. XI. 1924	5,6	770	Ecke Bellevue und Budapester Straße	$0,38_8$	$0,43_1$	$0,04_3$
5	5. XI. 1924	—	765	Ecke Bellevue- und Budapester Straße	$0,48_3$	$0,89_6$	$0,41_3$
6	30. XII. 1924	2,0	763,5	Ecke Königgrätzer Straße u. Potsdamer-Platz, 1,5 m hinter d. stehenden Auto bei anlaufendem Motor .	$0,66_3$	$0,97_6$	$0,31_3$

Luft *relativ sehr hoch.* Daraus geht hervor, daß der Kohlensäuregehalt in der *unverbrannten* Luft nicht etwa, wie man das auf Grund früherer Untersuchungen wohl annehmen könnte, ein Produkt mangelhafter Ventilation und der Anhäufung von allgemeinen Rauchgasen sei, sondern der hohe Kohlensäurewert der unverbrannten Luft muß auch als ein Ausdruck der Verunreinigung durch *Motorengase* aufgefaßt werden. Es ist selbstverständlich, daß die Verunreinigung der Luft durch die Abgase der Automobile *um so stärker* ist, je mehr man sich dem Automobil *nähert,* wie *aus den Untersuchungen 1 und 6* hervorgeht. Man muß aber bedenken, daß gerade durch die *neuen Verkehrsordnungen,* welche Fußgänger und Wagen zu *periodischem Stillstand* zwingen, die Fußgänger veranlaßt werden, sich in der Nähe der stehenden Automobile aufzuhalten und daß gerade beim Anfahren einer ganzen Wagenreihe, wie aus technischen Gründen leicht verständlich ist und wie die Proben 2 und 5 beweisen, die Verunreinigung der Luft durch Abgase stärkere Grade erreicht.

Selbstverständlich wird hier namentlich die *Windrichtung* für die Belästigung der Fußgänger von *entscheidender Bedeutung* sein und bei entgegengesetzter Windrichtung der Nachweis einer Verunreinigung ebenso ausbleiben, wie die Geruchsbelästigung der Fußgänger.

Zu erheblichen Klagen in bezug auf *Geruchsbelästigung* haben auch stets die *großen Kraftomnibusse* Veranlassung gegeben. Ja, es haben sich, namentlich im Winter, wenn die Omnibusse dicht geschlossen wurden, auch Übelkeiten und Ohnmachtsanfälle innerhalb von überfüllten Wagen ereignet, die man wenigstens zum Teil auf Belästigung durch Abgase zurückführen muß. Mit den bisher angewandten Methoden dürfte es *nicht* gelungen sein, selbst in einer stark riechenden Luft innerhalb der Gefährte Verunreinigungen mit kohlenstoffhaltigen Abgasen quantitativ nachzuweisen.

Wie aus den vorstehenden Versuchen (s. Tab. 3) hervorgeht, muß es sich in einzelnen Fällen um *recht beträchtliche Mengen verunreinigender Gase* gehandelt haben, die in den betreffenden Wagen bei offener Tür vorhanden waren, und man wird kaum fehlgehen, wenn man annimmt, daß z. B. *eine 2 mal dreiviertelstündige Fahrt, in einem derartigen Gefährt täglich zurückgelegt, ungünstige Wirkungen auf den Gesundheitszustand, namentlich bei empfindlichen Personen, zu äußern imstande ist.* Dabei ist zu betonen, daß nicht nur die Übereinstimmung der Resultate wiederholter Bestimmungen in derselben Luftprobe eine Gewähr für die Genauigkeit der angewandten Methode gibt, sondern auch die Tatsache, daß 1. die *Geruchsbelästigung,* wenn auch nicht immer, so doch im allgemeinen *der Differenz* in dem Kohlensäurewert der verbrannten und unverbrannten Luftprobe *entsprach* und daß 2. die *Resultate in den neuen Wagen,* die infolge ihres veränderten Baues keinen oder nur

geringen Geruch aufwiesen, *deutlich günstigere* waren. Dieses verschiedene Verhalten bestimmter Wagenkonstruktionen eröffnet aber auch die Möglichkeit, mit Hilfe unserer analytischen Methode gewissen Fehlern in der Wagenkonstruktion nachzugehen, die das Auftreten von Abgasen begünstigen. Dabei kann es sich nach unseren Beobachtungen um sehr verschiedene Ursachen handeln. Abgesehen von den Motoren und von dem Brennstoff, die bei öffentlichen Fahrzeugen dringend einer Kontrolle in bezug auf die verursachte Geruchsbelästigung bedürfen, ist die Lage des Auspuffs, der Tür, die *Abdichtung des Fußbodens* von Bedeutung, wobei wir auf diesen letzten Punkt nach gewissen Erfahrungen besonderes Gewicht legen möchten. Zu beachten ist natürlich immer,

Tabelle 3. *Autobus, Versuche.*

Nr.	Datum	Wagennummer	Temperatur °	Barometer mm Hg	ccm CO_2 ‰ unverbrannt	ccm CO_2 ‰ verbrannt	Differenz
1	5. XII.	— starker Geruch	13,6	765	$0{,}58_{8}$ $0{,}56_{7}$ M: **$0{,}57_{7}$**	$1{,}00_{9}$ $1{,}00_{6}$ **$1{,}00_{7}$**	**$0{,}43_{0}$**
2	9. XII.	**12 819** starker Geruch	13,0	772	$0{,}45_{2}$ $0{,}43_{8}$ M: **$0{,}44_{5}$**	$0{,}56_{6}$ $0{,}53_{7}$ **$0{,}55_{1}$**	**$0{,}10_{6}$**
3	10. XII.	**12 857** kaum Geruch	11,2	773,5	$0{,}73_{7}$ $0{,}71_{2}$ M: **$0{,}72_{5}$**	$0{,}73_{4}$ $0{,}77_{0}$ **$0{,}75_{2}$**	—
4	12. XII.	**12 819** starker Geruch	7,0	772	$0{,}88_{1}$ $0{,}85_{9}$ M: **$0{,}87_{0}$**	$1{,}34_{3}$ $1{,}27_{2}$ **$1{,}30_{7}$**	**$0{,}43_{7}$**
5	16. XII.	**12 857** mäßiger Geruch	8,4	762	$0{,}84_{8}$ $0{,}85_{0}$ M: **$0{,}84_{9}$**	$0{,}85_{8}$ $0{,}87_{4}$ **$0{,}86_{6}$**	—
6	17. XII.	**12 819** deutlicher Geruch	10,2	768	$1{,}28_{4}$ $1{,}27_{4}$ M: **$1{,}27_{9}$**	$1{,}46_{9}$ $1{,}46_{6}$ **$1{,}46_{7}$**	**$0{,}18_{8}$**
7	18. XII.	**23 911** (neu) kein Geruch	14,0	770	$0{,}87_{7}$ $0{,}89_{8}$ M: **$0{,}88_{7}$**	$1{,}03_{1}$ $0{,}96_{0}$ **$0{,}99_{5}$**	**$0{,}10_{8}$**
8	19. XII.	**23 911** (neu) kaum Geruch	11,4	770	$0{,}83_{5}$ $0{,}82_{2}$ M: **$0{,}82_{8}$**	$0{,}94_{0}$ $0{,}91_{0}$ **$0{,}92_{5}$**	**$0{,}09_{7}$**
9	23. XII.	**19 952** geringer Geruch	10,0	769	$0{,}65_{4}$ $0{,}65_{9}$ M: **$0{,}65_{6}$**	$0{,}75_{0}$ $0{,}76_{1}$ **$0{,}75_{5}$**	**$0{,}09_{9}$**
10	2. I.	**23 914** (neu) kein Geruch	14,4	752	**$0{,}65_{6}$**	**$0{,}70_{4}$**	**$0{,}04_{8}$**

daß die fahrenden Wagen *ansaugend* wirken auf die an der Rückwand befindlichen Luftschichten und damit auch auf etwa dort ausströmende Abgase. Daß hier, wie überhaupt im öffentlichen Verkehr, nicht nur Motore, Wagenkonstruktionen, Brennstoff usw., sondern auch die *Handhabung* der Motoren für die Größe der Luftverunreinigung eine Rolle spielt, ist unzweifelhaft.

Um so mehr wird man aber die Forderung erheben müssen, daß bei der Beaufsichtigung des öffentlichen Verkehrs auch die Luftverunreinigung innerhalb und außerhalb der Gefährte einer strengen Kontrolle unterworfen wird. Die Grundlagen dafür können natürlich nur ausgedehnte Untersuchungen unter den verschiedensten Bedingungen bilden, die wir durch die oben beschriebene Methode ermöglicht zu haben glauben. Ob sie freilich auch die *genügende* Beachtung seitens der *Verkehrspolizei* finden, *das hängt von dem Verständnis ab, welches in diesen Kreisen hygienischen Fragen überhaupt entgegengebracht wird.*

Die Methode, deren Prinzip [s. *Picard*[1])] übrigens zur Bestimmung von Kohlenoxyd schon früher verwendet wurde, ist aber nicht nur für derartige Untersuchungen brauchbar, sondern überhaupt zur quantitativen Analyse von Luftverunreinigungen durch *kohlenstoffhaltige Gase*, wie sie in den verschiedensten *gewerblichen Betrieben*, namentlich durch organische Lösungsmittel (z. B. Ligroin, Benzin, Benzol, Äther, Alkohol, Aceton, Amylacetat, Schwefelkohlenstoff usw.) zustande kommen, ebenso für die quantitative Bestimmung *von Grubengas, Leucht-, Acetylen-, Rauchgasen.* Ja, man könnte daran denken, sie auch zur Prüfung von Ventilationseinrichtungen zu verwenden, wobei man die Luft künstlich mit Ätherdämpfen usw. verunreinigen könnte. Bei der Verunreinigung durch eine *einzige* bekannte kohlenstoffhaltige Verbindung läßt sich der Gehalt der Luft an diesen Gasen natürlich auch *in absoluter Menge* angeben[2]).

---

[1]) *M. Picard*, Inaug.-Diss. Techn. Hochschule München 1911.

[2]) Ob diese Mikromethode sich auch für die organische Elementaranalyse eignet, bei welcher die Wägung der gebildeten Kohlensäure durch die Titration umgangen werden könnte, darüber müssen noch weitere Versuche Aufschluß geben.

(Aus dem Institut „Robert Koch“. Serologische Abteilung: Geheimrat *Otto.*)

Zur biologischen Differenzierung von Ratten- und Mäuseserumeiweiß.

Von
R. Otto und E. Cronheim.

In ihrer Arbeit über experimentelle Krebsforschungen (Arb. a. d. K. Gesundheitsamt, Bd. 30, S. 434, 1909) geben *Uhlenhuth* und *Weidanz* an, daß nach dem Ausfall der Präzipitation und der Komplementbindung die zoologisch nahe verwandten Arten Ratte und Maus sich biologisch gar nicht so nahe stehen, wie z. B. Schaf und Rind. *Trommsdorff*, der später auf *Uhlenhuths* Veranlassung die Frage der serologischen Verwandtschaft von Ratte und Maus weiter verfolgt hat, konnte die Befunde bestätigen, er fand aber weiter, daß das Bluteiweiß von Maus und Ratte in Anaphylaxieversuchen an Meerschweinchen nicht zu differenzieren war (l. c. u. *Trommsdorff*, A. a. d. Ges. Amt Bd. 32, S. 560, 1909). *Trommsdorff* schließt aus seinen Befunden, daß das Überempfindlichkeitsphänomen als biologische Eiweißdifferenzierungsmethode den anderen biologischen Methoden — Präcipitation und Alexinbindung — nachsteht, nicht etwa, weil es nicht so fein ist, wie die anderen Methoden, sondern weil es gerade viel feiner ist. Weiterhin schließt *Trommsdorff* aus seinen Versuchsergebnissen auf eine Differenz der die Überempfindlichkeit auslösenden Stoffe von den die Bildung der komplementbindenden Antikörper veranlassenden. Zur Frage der Trennung der präcipitinogenen Stoffe von denen, die die Anaphylaxie auslösen, wollte er seine Versuche nicht herangezogen sehen, sie mußten aber von Interesse sein, nachdem *Otto* und *Shirakawa* (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 103, H. 2, 1924) gezeigt hatten, daß der anaphylaktische Reaktionskörper und das Präcipitin bei den elektroosmotisch gespaltenen Antiseren von Kaninchen in der Hauptsache an verschiedene Eiweißfraktionen gebunden sind. (Vergl. auch *Friedberger*, *Schiff* und *Moore*, Zeitschr. f. Imm.-Forschung u. experim. Therapie, Bd. 22, S. 609, 1924). Diese Befunde legten die Frage nahe, ob die bei der aktiven Anaphylaxie vermißte Differenzierungsmöglichkeit auch bei der passiven Anaphylaxie fehlte, was zutreffenden Falles einen weiteren Beweis für die Verschiedenheit von Präcipitin und anaphylaktischem Reaktionskörper bedeutet hätte.

Zunächst haben wir geprüft, ob in der Tat Ratten- und Mäuseserum im Anaphylaxieversuch nicht zu trennen sind und zu diesem Zwecke eine Anzahl Versuche mit der aktiven Anaphylaxie angestellt.

Am 29. 11. 1924 und 25. 3. 1925 wurden eine Anzahl Meerschweinchen mit 1,0 ccm $^1/_{100}$ (= 0,01) Rattenserum bzw. Mäuseserum subcutan anaphylaktisiert. Nach 4 bzw. $5^1/_2$ Wochen wurden die Tiere mit fallenden Dosen Ratten- bzw. Mäuseserum reinjiziert (s. folgendes Protokoll).

Serie I.

Von 6 am 29. XI. 1924 *mit Rattenserum* vorbehandelten Meerschweinchen (Gewicht 280—310 g) erhalten bei der Reinjektion am 6. I. 1925:

Dosis	Rattenserum		Mäuseserum	
	Tiernummer	Erfolg	Tiernummer	Erfolg
0,5 ccm iv.	Mee. 216	† 1 Min.	Mee. 218	† 3 Min.
0,3 „ „	„ 220	† 7 „	„ 221	leicht krank; am nächsten Tage † aufgefunden
0,2 „ „	„ 217	krank, davon	„ 219	leicht krank, davon.

Von 6 am 29. XI. 1924 *mit Mäuseserum* vorbehandelten Meerschweinchen (Gewicht 270—300 g) erhalten:

Dosis	Rattenserum		Mäuseserum	
	Tiernummer	Erfolg	Tiernummer	Erfolg
0,5 ccm iv.	Mee. 208	† 3 Min.	Mee. 207	† 3 Min.
0,3 „ „	„ 211	deutlich krank, davon	„ 210	† $3^1/_2$ Min.
0,2 „ „	„ 209	leicht krank, davon.		

Serie II.

Von 5 am 25. III. 1925 mit *Rattenserum* vorbehandelten Meerschweinchen (Gewicht 250—285 g) erhalten am 20. IV. 1925:

Dosis	Rattenserum		Mäuseserum	
	Tiernummer	Erfolg	Tiernummer	Erfolg
0,3 ccm iv.	Mee. 313	† 3 Min., typisch	Mee. 306	leichtkrank, lebt
			„ 307	† 4 Min., typisch.
			„ 309	leichtkrank, lebt,
0,2 „ „	„ 315	krank, erholt sich, lebt.		

Von 5 am 25. III. 1925 mit *Mäuseserum* (1,0 ccm $^1/_{100}$ subcutan) vorbehandelten Meerschweinchen (Gewicht 250—285 g) erhalten:

Dosis	Rattenserum		Mäuseserum	
	Tiernummer	Erfolg	Tiernummer	Erfolg
0,3 ccm iv.	Mee. 316	krank, erholt sich, davon	Mee. 318	† 6 Min., typisch
0,2 „ „			„ 319	schwer krank, erholt sich, nach 20 Stunden † aufgefunden
0,1 „ „			„ 321	† $3^1/_2$ Min., typisch
			„ 323	† $6^1/_2$ „ typisch.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, daß beim aktiv anaphylaktischen Versuch schwerste Reaktionen sowohl nach der Vorbehandlung mit Rattenserum wie bei Präparierung mit Mäuseserum eintreten, gleichviel ob man Ratten- oder Mäuseserum reinjiziert. Immerhin ist doch beim quantitativen Austitrieren ein Unterschied erkennbar, insofern als die Dosis letalis minima für das homologe Serum in beiden

Fällen, besonders aber beim Mäuseserum, deutlich geringer ist. ***Eine Differenzierung von Ratten- und Mäuseserumeiweiß war uns im aktiven Anaphylaxieversuch in gewissem Grade also doch möglich.***

Wir sind dann dazu übergegangen, je 2 Kaninchen (im Gewicht von 2000 g) mit Ratten- bzw. Mäuseserum zu behandeln und zwar erhielt:

Kaninchen 276 am	29. XI. 1924 . . .	0,5 ccm Rattenserum iv.
	5. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	13. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	3. I. 1925	3,0 „ „ ip.
	27. I. 1925	5,0 „ „ „
	4. II. 1925	entblutet.
Kaninchen 277 erhielt am	29. XI. 1924. . . .	0,5 ccm Rattenserum iv.
	5. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	13. XII. 1924 . . .	0,7 „ „ „
	3. I. 1925	3,0 „ „ ip.
	12. I. 1925	entblutet.
Kaninchen 281 erhielt am	29. XI. 1924 . . .	0,5 ccm Mäuseserum iv.
	5. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	13. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	5. I. 1925	3,0 „ „ ip.
	27. I. 1925	2,0 „ „ iv.
	4. II. 1925	entblutet.
Kaninchen 282 erhielt am	29. XI. 1924 . . .	0,5 ccm Mäuseserum iv.
	5. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	13. XII. 1924 . . .	1,0 „ „ „
	29. XII. 1924 . . .	+ aufgefunden.

Die Prüfung der 3 ersteren Kaninchen-Sera ergab:

Präcipitation: Rattenserum	Mäuseserum	*Komplementbindung:* Rattenserum	Mäuseserum
bis zur Verdünnung		bis zur Verdünnung	
1. Antirattenserum 276 (Dosen siehe unten).			
1 : 1000 +	1 : 100 ±/+	1 : 100000 + +	1 : 10000 ±/+ 1 : 1 000 +
2. Antirattenserum 277.			
1 : 10 000 + +	1 : 1000 ± (?) 1 : 100 +	1 : 1 000 000 +	1 : 100 000 ± (?)[1]
3. Antimäuseserum 281.			
1 : 1000 +	1 : 1000 +	1 : 10 000 +	1 : 10 000 + (1 : 100 000 ±)

Die *Präcipitationsreaktionen* wurden nach der Vorschrift von *Uhlenhuth* und *Beumer* in der Weise angestellt, daß Verdünnungen des Antigens mit der gleichen Menge Antiserum (0,1) unterschichtet wurden und das Resultat nach 5 Minuten abgelesen wurde.

Bei der *Komplementbindung* gingen wir in folgender Weise vor. Zunächst wurde a) in einem Vorversuch die eben in 1 Stunde noch lösende Dosis des Amboceptors und dann b) mit der 4fachen Amboceptordosis in einem 2. Vorversuch diejenige Dosis des Antiserums festgestellt, welche keinerlei Hemmung in der

[1]) Die Reihen verliefen mit dem Mäuseserum sehr unregelmäßig; das Optimum der komplementbindenden Wirkung lag bei der Verdünnung des Antigens 1 : 100 000.

Hämolyse gab (0,25 ccm der Verdünnungen $^1/_5$, $^1/_{10}$, $^1/_{15}$, $^1/_{20}$ und $^1/_{25}$). In der Regel war dies $^1/_{10}$, manchmal hemmte auch 0,25 von $^1/_5$ nicht mehr. Zu der nicht hemmenden Dosis Antiserum brachten wir dann fallende Dosen Antigen (0,25 $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ usw.), und ließen nach Zusatz von 0,25 ccm Komplement $^1/_{10}$ 1 Stunde bei 37° binden. Dann erfolgte der Zusatz des hämolytischen Systems (0,25 ccm Amboceptorverdünnung + 0,25 ccm Blutkörperchen).

Die Versuche *in vitro* hatten demnach folgendes Ergebnis:

Die beiden mit Rattenserum gewonnenen Antisera (276 und 277) wirkten sowohl bei der Präcipitation wie bei der Komplementbindung deutlich stärker auf Rattenserum als auf Mäuseserum.

Bei dem Kaninchenserum 281 (Antimaus) ließen die vitro-Reaktionen (Präcipitation, Komplementbindung) keine Differenzierung von Ratten- und Mäuseeiweiß zu.

Wir haben die 3 Sera sodann im *passiv anaphylaktischen* Versuch gegenüber Rattenserum und Mäuseserum austitriert. Dabei ergab sich folgendes:

Kaninchen 277 (vorbehandelt mit Rattenserum). Präparierung der Meerschweinchen (250—300 g schwer) mit 1,5 ccm Antiserum ip. Prüfung auf Anaphylaxie 24 Stunden später. Injektion fallender Dosen des Antigens iv.

Dosis des Antigens	Nachbehandlung mit a) Rattenserum: Meerschw. Nr.	Erfolg	Mäuseserum: Meerschw. Nr.	Erfolg
0,5	191	† $1^1/_2$ Min.	—	—
0,25	192	† 3 „	193	† 3 Min.
0,1	195	† 3 „	194	krank, lebt
	—	—	200	krank, lebt
0,05	196	† 2 „		
0,02	197	† 2 „		
0,01	199	† 3 „		
0,005	198	krank ?, lebt		

In einer anderen Versuchsreihe haben wir dann beim Antiserum 277 auch die Präparierung ip. mit *fallenden* Antiserumdosen (1,0—0,3—0,2—0,05) vorgenommen und nachträglich gleichbleibende Mengen Antigen (0,2 ccm) iv. injiziert. Dabei ergab sich nach der Injektion von

1,0 ccm . . . . † 3 Min.
0,3 ccm . . . . † 2 „
0,2 ccm . . . . lebt
0,05 ccm . . . . lebt

Kaninchenserum 276 (vorbehandelt mit Rattenserum). Präparierung der Meerschweinchen mit 1,5 ccm Serum ip. Prüfung auf Anaphylaxie 24 Stunden später. Injektion fallender Dosen Antigen iv.

Dosis des Antigens	Nachbehandlung mit a) Rattenserum: Meerschw. Nr.	Erfolg	b) Mäuseserum: Meerschw. Nr.	Erfolg
0,5	412	† 4 Min.		
0,2	416	† 4 „		
0,05	417	† $3^1/_2$ Min.	234	krank, erholt sich, geht aber nach 2 Stunden ein
0,02	226	krank, lebt	227	keine Erscheinungen
			245	keine Erscheinungen
0,01	418	krank, lebt		

Kaninchenserum 281 (vorbehandelt mit Mäuseserum). Präparierung der Meerschweinchen mit 1,5 ccm Antiserum ip. Prüfung auf Anaphylaxie 24 Stunden später. Injektion fallender Dosen Antigen iv.

Dosis des Antigens	Nachbehandlung mit a) Rattenserum: Meerschw. Nr.	Erfolg	b) Mäuseserum Meerschw. Nr.	Erfolg
0,5			413	† 3 Min.
0,2			419	† 4 „
0,05	421	† 3 Min.		
0,02	235	leicht krank, lebt	420	† 4 „
0,01	229	keine Erscheinungen	228	† 5 „
0,005	—	—	236	† 5 „
0,001	—	—		

Die Versuche mit der passiven Anaphylaxie ergaben also bei allen 3 Seren *quantitativ spezifische Reaktionen*, auch bei dem Anti-Mäuseserum, das sich im Präcipitations- und Komplementbindungsversuche als wenig spezifisch wirkend herausgestellt hatte.

Die folgende kleine Übersicht gibt die Resultate, welche wir mit den 3 Antiseren erhielten, wieder:

Differenzierung zwischen Ratten- und Mäuseserumeiweiß durch das

	bei Präcipitation:	bei Komplementbindung:	im passiv anaphyl. Versuch:
Serum 276 (Antirattenserum)	sehr deutlich	sehr deutlich	sehr deutlich
Serum 277 (Antirattenserum)	sehr deutlich	fraglich?	deutlich, aber schwächer als bei 276 und 281
Serum 281 (Antimäuseserum)	kein Unterschied	kein deutlicher Unterschied.	sehr deutlich.

Wir schließen aus unseren Versuchen:

1. Im aktiven Anaphylaxie-Versuch lassen sich bei genauer quantitativer Austitrierung Ratten- und Mäusebluteiweiß in gewissem Grade noch differenzieren.

2. Der Gehalt eines Antiserums an präcipitierenden, komplementbindenden und passiv anaphylaktisierenden Antikörpern geht nicht parallel[1]).

3. Die Differenzierung zwischen Ratten- und Mäusebluteiweiß kann im passiv anaphylaktischen Versuch noch gelingen, wenn die in vitro-Reaktionen (Präcipitation und Komplementbindung) versagen.

---

[1]) Bezüglich Literatur über die Beziehungen des anaphylaktischen Reaktionskörpers zu den anderen Eiweißantikörpern siehe bei *R. Doerr*, Handbuch Kolle-Wassermann Bd. II², 1913, ferner in Weichardts Ergebnissen Bd. I, 1914 und Bd. V, 1922, sowie Referat Innsbruck 1924.

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg.
Direktor: Prof. Dr. *Selter.*)

Zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen.

Von
W. Blumenberg und W. Möhrke.

Nachdem vor fast zwei Jahrzehnten *Much* und *Spengler* durch die Entdeckung der Körnelung des Tuberkelbacillus (Granula, Splitter) einen wesentlichen Baustein zu seiner Morphologie beigetragen hatten, ist die Diskussion über den chemischen Aufbau, die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Tuberkelbacillen nicht wieder zur Ruhe gekommen. Insbesondere war es das Ziel fast aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, Aufklärung über die Bakteriolyse bzw. Lipolyse der Bacillen sowohl in vitro als auch im lebenden Organismus zu erlangen. Daß diesen Versuchen nicht nur ein theoretisches Interesse zukommt, sondern daß sie auch eine praktische Bedeutung von nicht zu unterschätzender Tragweite besitzen, ist von berufener Seite des öfteren betont worden und braucht an dieser Stelle nicht aufs Neue begründet zu werden.

Wir konnten feststellen, daß die Einwirkung einer sehr erheblichen Anzahl von anorganischen und organischen Stoffen geprüft wurde, daß jedoch die Versuchsergebnisse der Autoren nichts weniger als übereinstimmend waren. Es erschien uns daher gerechtfertigt, erneut eine Nachprüfung mit einigen besonders wichtig erscheinenden Substanzen vorzunehmen. Wir hielten es dabei für unerläßlich, eine eingehende Darstellung der Literatur, soweit sie uns zugänglich war, zu geben. Die Arbeiten sind zahlreich und zerstreut, ihr Studium ist mit nicht unerheblichem Zeitverlust verbunden, sodaß es erwünscht sein wird, eine zusammenfassende Übersicht zu bekommen.

Bei Durchsicht der Literatur findet man, daß die experimentellen Forschungen und Ansichten zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen sich um die markanten Eigenschaften dieser Bacillen, ihre Säure- bzw. Alkalifestigkeit und ihre eigentümliche chemische Konstitution, als gemeinsamen Ausgangspunkt gruppieren. Von den meisten Autoren wurden Alkalien, Säuren und fettlösende Stoffe in verschiedensten Konzentrationen und Kombinationen angewendet.

Bereits *R. Koch* sah, daß die Tuberkelbacillen durch *starke Basen* so verändert werden, daß sie in toto vom subcutanen Gewebe aus absorbiert werden. *Jessen* und *Rabinowitsch*, *Löwenstein*, *Aronson* u. a. konnten durch starke Alkalien die Auflösung der Bacillen erreichen. Dagegen fand *Lindemann*, daß auch nach Einwirkung stark konzentrierter Natronlauge eine völlige Bakteriolyse nicht gelingt, sondern daß immer noch färbbare Reste der Bacillenleiber zurückbleiben. *Hammerschlag* und *Terebinsky* behandelten Tuberkelbacillen mit 5—10 proz. Kalilauge und bemerkten zwar einen Verlust der Säurefestigkeit, fanden aber die Stäbchen in ihrer Form wohl erhalten. *Isabolinsky* und *Gitowitsch* sahen unter der Dauerwirkung von Alkalien (glykokollsaures Natrium, Natrium bicarbonicum, Kalilauge) die Säurefestigkeit schwinden, nach Auswaschen der Bacillen jedoch, wenn auch in schwächerem Grade, wieder eintreten. *Shigiya* konnte in Alkalien überhaupt keine Veränderungen der Bacillen feststellen und spricht demgemäß von einer Alkalifestigkeit. Ebenso heben *Gasis*, *Aronson* u. a. die Alkalifestigkeit hervor.

Ähnlich widersprechend lauten die Versuchsergebnisse, die mit den Alkalien nahestehenden Körpern erzielt wurden. *Gatti* will nach Einwirkung hochkonzentrierten Antiformins (70%) eine Zerstörung der Bacillen beobachtet haben; *Sieber*, *Uhlenhuth* und *Xylander* geben demgegenüber an, daß die Tuberkelbacillen selbst nach wochen- und monatelanger Behandlung mit konzentrierter Antiforminlösung keine morphologischen Veränderungen, insbesondere keine Einbuße ihrer färberischen Eigenschaften, erkennen lassen. Ebenso wies *Nakamura* bei sämtlichen echten Warmblütertuberkelbacillen eine absolute Antiforminfestigkeit im Sinne von *Uhlenhuth* und *Xylander* nach. Wieder andere Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von *Steggewentz*, der fand, daß „der am wenigsten widerstandsfähige Stamm in unverdünntem Antiformin innerhalb von 7 Tagen aufgelöst wurde, andere Stämme aber wochenlang aushielten und immer noch morphologisch-tinktoriell ungeschädigte Bacillen zu sehen waren."

Nach *Deycke* und *Much* sollen Tuberkelbacillen in *Neurin*, *Cholin* und *Lecithin* völlig aufgelöst werden. Diese Angaben wurden von *Lindemann*, *Bontemps*, *Schlaudraff*, *Jakobsthal* u. a. im wesentlichen bestätigt, wobei freilich die Autoren die Einschränkung machten, daß eine restlose Auflösung der gesamten Bacillenmasse ohne Rückstand — wie bei der Auflösung anderer Bakterien in Antiformin — selbst nach 24stündigem Brutschrankaufenthalt bei 56° nicht stattfände. Nach *Schlaudraff* sollen die Granula am längsten widerstehen und vielleicht überhaupt nicht ganz aufgelöst werden. Eine Reihe weiterer Autoren äußerte sich in ähnlichem Sinne (*Jessen* und *Rabinowitsch*, *Sieber* und *Metalnikoff*), doch wies *Ditthorn* darauf hin, daß sich verschiedene Stämme verschieden verhalten, daß bei einzelnen selbst nach 24stündiger Einwirkung ein Teil der Bacillen ungelöst bliebe. Einen toto coelo abweichenden Standpunkt nimmt *Löwenstein* ein, indem er unter Hinweis auf die stark alkalische Natur des Cholins und Neurins die Resultate von *Deycke* und *Much* auf Versuchsfehler technischer Art zurückführt. Die Oberfläche des mit der Tuberkelbacillen-Cholinlösung beschickten Objektträgers sei so glatt, daß die nachfolgende Wasserspülung das Material einfach abschwemme. *Löwenstein* benutzte zum Fixieren der aufgetragenen Tuberkelbacillen 1 Tropfen Glycerineiweiß und konnte die wohlerhaltenen Bacillen nach Ziehl deutlich nachweisen. Durch von *Deycke* und *Much* daraufhin wieder vorgenommene Kontrollen wurden ihre Resultate erneut bestätigt. Eine 10 proz. Mischung von Tuberkelbacillen in 25 proz. Neurin, die anfangs ganz trüb war, klärte sich nach 4 Stunden Bruttemperatur fast vollständig, eine bei 56° gehaltene Mischung war nach dieser Zeit vollständig klar gegenüber der gleichmäßig getrübten NaCl-Kontrolle.

Den Lecithinversuchen von *Deycke* und *Much*, die insbesondere von *Sieber* und *Metalnikoff* bestätigt wurden, stehen die Ergebnisse *Beyers* gegenüber, der mit dem

selben Stoff arbeitete und keine Auflösung der Tuberkelbacillen konstatieren konnte. Auch *Zeuner* sah keine Erfolge. In neuester Zeit haben *Isabolinsky* und *Gitowitsch* sich wieder mit dieser Frage beschäftigt und sind zu dem Ergebnis gekommen, daß „hauptsächlich die Wasserlecithinlösungen eine Bakteriolyse der Tuberkelbacillen hervorrufen, die allmählich im Laufe einer langen Zeitperiode (4—6 Wochen) von dem Verlust der Säurefestigkeit der Bacillen bis zu deren Auflösung vor sich geht". Andererseits ist seit *Capaldis* Untersuchungen bekannt, daß ein Zusatz von Lecithin und lecithinhaltigen Stoffen (Eigelb) in geeigneter Menge zu Nährböden das Wachstum der Tuberkelbacillen hervorragend befördert.

Anschließend an die soeben dargestellten Versuche, bei denen die Bakteriolyse der Tuberkelbacillen durch Alkalien und verwandte Stoffe erreicht werden sollte, prüften wir die Wirksamkeit der Kali- und Natronlauge, des Antiformins und Cyankalis. Es wurden jedesmal 40 mg im Achatmörser verriebener Tuberkelbacillen (4-Wochenkultur virulenter humaner Bacillenstamm 115/73), die mit 2 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgenommen waren, in 10 ccm des zu prüfenden Mediums gebracht und verschieden lange Zeit bei 37° im Brutschrank belassen. Bei den Alkalien (und Milchsäure) wurden die Bacillen vor Anfertigung von Ausstrichpräparaten gründlich ausgewaschen, da bekanntlich sonst eine Fixierung nicht gelingt.

Die Behandlung mit 15 proz. KOH ergab nach 24 Stunden keine Strukturveränderungen. Nach 48 Stunden ist die Hauptmasse der Bacillen gut nach *Ziehl* gefärbt, einzelne Exemplare erscheinen jedoch verdickt, wie gequollen und an den Polen kolbenförmig aufgetrieben. Ein kleiner Teil der Bacillen liegt als rot gefärbte körnige Masse in kleinen Klumpen zusammen. Bei Gramfärbung sieht man reichlich blaß violette Stäbchen, die dunkler gefärbte Körnchen einschließen; oft scheinen die Stäbchen nur aus Körnerreihen zu bestehen, daneben finden sich auch zahlreiche isolierte und in Klumpen liegende dunkel violette Körnchen.

Nach 3 Tagen hat sich das Bild nicht wesentlich geändert; nach 4 Tagen ist die Zahl der ziehlfärbbaren Bacillen erheblich zurückgegangen. Es finden sich neben erhaltenen Exemplaren, die meist Granula einschließen, amorphe bläuliche Massen.

Nach 20 Tagen ist die Zahl der erhaltenen Bacillen sehr spärlich geworden. Die vorhandenen erscheinen nach Auswaschen noch immer leuchtend rot, sind zum Teil ganz unverändert, zum Teil aber wesentlich kürzer, dicker und weisen nach Gram färbbare Granula auf. Die Hauptmasse der Bacillen ist in amorphe nicht mehr acidophile Massen verwandelt. Isolierte oder in Haufen liegende Granula sind nicht mehr nachweisbar. Nach 30 Tagen findet man erst nach Durchsicht zahlreicher Präparate gelegentlich einen einzelnen erhaltenen Bacillus, sonst nur amorphe Massen.

Es muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß bei allen Versuchen, die das Studium der Morphologie des Tuberkelbacillus zum

Ziele haben, ausreichende Kontrollen vorgenommen werden müssen, da es nicht selten ist, daß schon in der Kochsalzkontrolle granulierte Stäbchen aufgefunden werden. Das Kochsalz an sich ist ohne Einfluß auf die Struktur der Bacillen, man findet vielmehr schon in der Ausgangsemulsion Muchsche Granula. Sind sie auch nur sehr vereinzelt, so ist doch die Tatsache ihres Vorkommens zur Vermeidung von Fehlerquellen wichtig. Selbst gesättigte Kochsalzlösung bleibt, wie mehrere Versuchsreihen ergaben, ohne Einfluß auf die Färbbarkeit und Struktur der Bacillen, und zwar sowohl bei 37° wie bei 56°. Ebenso hat 2stündige Behandlung der Bacillen mit physiologischer Kochsalzlösung bei 143° und 3 Atmosphären Druck keine auflösende Wirkung. Die Bacillen konnten nach diesem Versuch sämtlich nach *Ziehl* nachgewiesen werden, wie bei der Kontrolle.

Die Versuche mit 15proz. Natronlauge verliefen analog wie die mit Kalilauge.

In *heißen* Alkalien tritt bereits nach 12 Stunden ein Zerfall der Bacillen in bläuliche amorphe Massen ein.

Die Behandlung mit 2proz. Cyankalilösung bei 143° und 3 Atmosphären Druck ergab nach 2 Stunden völlige Klärung der beim Ansetzen stark getrübten Bacillenmischung. Beim Zentrifugieren wurde ein ganz geringer Rückstand erhalten, der amorph und nach *Ziehl* nicht färbbar war.

Konzentrierte Antiforminlösung beeinflußt das morphologisch-tinktorielle Verhalten der Bacillen nicht.

Was die Frage der Einwirkung von Säuren auf Tuberkelbacillen betrifft, so sei hier zunächst auf die von *Much*, *Leschke* und *Deycke* behauptete Aufschließung durch Milchsäure erinnert. Neben Mitteilungen bestätigenden Charakters fehlen auch solche ablehnender Natur nicht. So konnte *Haupt* bei 3 Stämmen eine vollständige Auflösung durch Milchsäurebehandlung nicht erzielen. Nach *Bontemps* sollen 50proz. Lösungen von Milch-, Citronen- und Weinsäure nach 24stündiger Einwirkung bei 56° eine hochgradige Zerstörung der Stäbchenformen, allerdings keine vollständige Auflösung, bewirken, Ameisen-, Essig-, Butter-, Valerian- und Zimtsäure dagegen kein Lösungsvermögen besitzen. *Leschke* will unter Einwirkung von Citronen-, Wein-, Trauben-, Essig-, Glykuron-, Hippur- und Krotonsäure in 10proz. Lösung innerhalb einiger Wochen Auflösung erzielt haben. *Sabrazès* führte mit konzentrierter Salz-, Salpeter-, Schwefel-, Oxalsäure und mit 1proz. Osmiumsäure eine Bakteriolyse der Tuberkelbacillen herbei. *Moussu* und *Goupil* ließen Chlor auf Tuberkelbacillen einwirken und erzielten so eine Verbindung desselben mit dem Wasserstoff der Bacillenleiber zu Salzsäure. Die Bacillen verloren ihre Säurefestigkeit und lösten sich nach längerer Einwirkung in Granulationen auf. Einen Verlust der Säurefestigkeit fand *Terebinsky* sowohl nach Behandlung mit Salpetersäure in Konzentrationen von 1—10%, als auch durch Einwirken von Salpetersäuredämpfen. *McJunkin* behandelte 3 Wochen alte Kulturen zunächst mit 95proz. Alkohol und ließ dann Ölsäure bei 37° einwirken. Am Ende des 1. Tages änderten die Bacillen ihre färberischen und morphologischen Eigenschaften, sie verloren ihre Säurefestigkeit und zerfielen in Granula. Nach 6 bis 8 Wochen war die Zahl der Bacillen sehr stark vermindert, und nur vereinzelte

Exemplare erwiesen sich noch als säurefest. Andere Ergebnisse lieferten die Versuche mit abgetöteten Bacillen, und zwar war die Löslichkeit toluolbehandelter Kulturen herabgesetzt, die durch Hitze abgetöteter überhaupt aufgehoben. Den Grund für dies verschiedene Verhalten sieht der Autor in einem thermolabilen Enzym, das nur bei Gegenwart von verdünnter Ölsäure im Sinne einer Bakteriolyse wirksam ist. Von gleichen Ergebnissen nach Einwirkung der Ölsäure wissen *Isabolinsky* und *Gitowitsch* zu berichten.

Zeuner brachte Tuberkelbacillen mit ölsaurem Natron (1 : 60) zusammen und fand nach längerer Einwirkung desselben einen scheinbaren Verlust der Säurefestigkeit. Nach Auswaschen der Ölseifenlösung trat jedoch wieder Rotfärbung ein. Erst durch 1stündiges Erhitzen auf 70—72° und nachfolgendes 4 Tage langes Schütteln in Natriumoleatlösung bei 37° erreichte er eine starke Beeinträchtigung der Säurefestigkeit, wenn auch keine vollständige Bakteriolyse.

In eigenen Versuchen über das Verhalten der Tuberkelbacillen gegen Säuren untersuchten wir die Wirkung der Essig-Wein-Salpeter- und Milchsäure.

Konzentrierte *Essigsäure* bewirkt nach 4 und 8 Stunden keine Veränderung. Nach 24 Stunden sind einzelne Exemplare blasser gefärbt. Nach 48 Stunden ist die Mehrzahl der Bacillen als ziehlfärbbare morphologisch nicht veränderte Stäbchen sichtbar. Ein kleiner Teil besitzt jedoch einen violetten bis rein blauen Farbton. Granula sind nicht wahrzunehmen. Nach 3 Tagen findet sich eine weitere Abnahme der nach *Ziehl* färbbaren Stäbchen. Nach 4 Tagen sind fast sämtliche rote Stäbchen verschwunden; es finden sich nunmehr sehr zarte blaßblaue Stäbchen, die oft dunkler gefärbte Körnchen enthalten (*Gram*) und körnige amorphe blaue Massen. Da nach 10 Tagen das Bild sich nicht geändert hat, wird der Rest der Aufschwemmung zentrifugiert, der Rückstand ausgewaschen und je zur Hälfte in 10proz. Pepsin (saure Lösung) und 10proz. Trypsin (alkalische Lösung) gebracht. Beide Lösungen werden bei 37° gehalten und bleiben gleichmäßig trübe. Eine weitere Aufschließung der Bacillen tritt nicht ein.

Unter Einwirkung konzentrierter und 80proz. *Weinsäure* ist nach 48 Stunden die Mehrzahl der Bacillen morphologisch und tinktoriell unverändert; eine Reihe von Exemplaren ist aber blasser gefärbt und im Vergleich zu den unveränderten Bacillen dünner. Eine Anzahl sehr dünner blauer Stäbchen zeigt deutlich Granulierung, gelegentlich sind lediglich in Reihen gelagerte Körnchen nachweisbar.

Nach drei Tagen ist die Mehrzahl der Bacillen blaß rotviolett (*Ziehl*) gefärbt; es finden sich reichlich zarte bläuliche Stäbchen, die zum Teil Körnchen enthalten, zum Teil nur aus solchen zu bestehen scheinen. In vielen Exemplaren befindet sich an jedem Polende ein Körnchen, so daß diphtheriebacillenähnliche Formen zum Vorschein kommen.

Nach 10 Tagen hat sich das Bild nur wenig geändert. Die Mehrzahl der Bacillen ist morphologisch wohl erhalten, nur etwas blasser gefärbt als frische NaCl-Kontrollen. Auffallend ist die relativ große Zahl sehr

dünner nunmehr fast farbloser Stäbchen und die polständige Lagerung der dunkleren Granula. Da nach 20 Tagen keine Änderung des Bildes eingetreten ist, wird der Versuch abgebrochen.

Konzentrierte *Salpetersäure* ergibt im Verlauf von 48 Stunden schrittweise die folgenden Veränderungen: Auftreten von Körnchen, Verlust der Ziehlfärbbarkeit, Zerfall. Nach 48 Stunden liegt die Mehrzahl der Bacillen als körnige blau gefärbte Masse in Klumpen zusammen. Vereinzelt finden sich wohl erhaltene zarte blaue Stäbchen mit polständigen Körnchen. Nach 3 Tagen sind die Bacillenleiber vollständig zerstört und in teils körnige, teils amorphe blaue Massen umgewandelt. Der Prozeß schreitet bis zum 4. Tage in der Weise vor, daß die Körnchen spärlicher werden und auch die blauen Stäbchen an Zahl abnehmen. Die Lösung ist gegenüber der NaCl-Kontrolle fast klar geworden. Eine völlige Klärung wird auch in den folgenden Tagen nicht erreicht. Körnchen bleiben in spärlicher Anzahl auch noch am 10. Tage sichtbar. Sie sind zum kleinen Teile dunkel violett gefärbt, die Mehrzahl nimmt aber überhaupt keinen Farbstoff mehr auf und erscheint schmutzig grau.

In 75proz. Milchsäure ist nach 48 Stunden die große Mehrzahl der Bacillen wohl erhalten und gut nach *Ziehl* färbbar. Bei Gramfärbung sieht man einzelne granulierte Stäbchen und auch isolierte Granula. Nach 4 Tagen ist die Zahl der erhaltenen Bacillen erheblich zurückgegangen, die Granulierung tritt deutlicher hervor. Es finden sich auch viele isolierte Granula und nicht mehr acidophile amorphe Massen. Nach 10 Tagen wird ein weiterer Rückgang der Bacillenzahl bemerkbar; die erhaltenen sind blasser gefärbt. Sehr reichlich vorhanden sind blaßblaue zarte Stäbchen mit Körnchen, deren Zahl bis zum 20. Tage, an dem der Versuch abgebrochen wird, zunimmt.

Bei Einwirkung konzentrierter *Milchsäure* ist nach 24 Stunden die Ziehlfärbbarkeit bei einem kleinen Teil der Bacillen geschwunden; diese erscheinen als sehr zarte blaue Stäbchen. Bei den erhaltenen Bacillen ist oft das eine Polende, seltener beide, kolbig verdickt. Die blauen Stäbchen enthalten, wie die Gramfärbung lehrt, Granula; auch sieht man viele isolierte blauviolett gefärbte Körnchen. Nach 8 Tagen hat eine erhebliche Abnahme der erhaltenen Bacillen stattgefunden. Es finden sich nunmehr sehr reichlich blaßblaue Stäbchen, die zum Teil in Granula zerfallen sind, zum Teil auch isoliert nicht mehr zu erkennen sind, sondern eine homogene bläuliche Masse bilden. Nach 20 Tagen ist fast völlige Auflösung eingetreten; bei Durchmusterung zahlreicher Präparate sieht man nur in vereinzelten Gesichtsfeldern noch gelegentlich einen ziehlfärbbaren Bacillus. Nach 30 Tagen hat sich die Lösung vollständig geklärt und ist von reiner Milchsäure nicht mehr zu unterscheiden. Auch nach langem Zentrifugieren gelingt es nicht mehr, einen Rückstand

zu erhalten, so daß die Annahme einer restlosen Auflösung der Bacillen gerechtfertigt ist.

Eine nicht so weitgehende Aufschließung der Tuberkelbacillen, wie durch Alkalien und Säuren, erreichten verschiedene Autoren durch fettlösende Stoffe. Bei Anwendung dieser Stoffe, und auch nur bei wenigen, gelingt es zuweilen, einen Verlust der Säurefestigkeit und eine morphologische Veränderung der Bacillen herbeizuführen. Die Auflösung gelingt hier nicht. Allein die Tatsache, daß zur Extraktion die verschiedensten Mittel angewandt worden sind, deutet auf die dabei zu überwindenden Schwierigkeiten hin.

Aronson empfiehlt das Trichloräthylen, das er im zugeschmolzenen Röhrchen bei 37° im Schüttelapparat auf die Bacillen einwirken läßt; *Uhlenhuth* und *Jötten* bedienten sich der gleichen Methode. *v. Wassermann* will durch 8—12 Wochen lange Vorbehandlung mit Tetralin ein analoges Resultat erreichen. Nach *Cantacuzène* gelingt die restlose Entfernung der fettähnlichen Bestandteile mit Methylalkohol und Petroläther. Andere Autoren glauben durch kombinierte Formalin-Acetonbehandlung, andere (*Fornet, Martin* und *Vaudremer, Vallée*) durch Behandlung mit Äther bzw. Ätherdämpfen zum Ziele zu kommen. *Koganei* erreichte durch Alkohol-Ätherbehandlung im Soxlethschen Apparat die Beseitigung der Säurefestigkeit. Im Gegensatz zu diesen Autoren kam *Pfannenstiel* bei vergleichenden Untersuchungen über die Extrahierbarkeit verschiedener säurefester Bakterien mit Äther-Acetongemischen zu dem Ergebnis, daß „die echten Tuberkelbacillen vom Typus humanus im Gegensatz zu den saprophytischen und wenig tierpathogenen Stämmen durch Fettextraktion ihrer Säurefestigkeit viel schwerer bzw. überhaupt nicht vollständig zu berauben sind." Auch *Auclair* und *Paris, Ciaccio, Hoffmann* und *Süssdorf* konnten mit den angegebenen Methoden niemals einen vollständigen Verlust der Säurefestigkeit herbeiführen. *Deycke* weist darauf hin, daß auf dem gewöhnlichen chemischen Wege die gänzliche Entfettung der Tuberkelbacillen *nicht* gelingt. Nach erfolglosen Versuchen mit Alkohol, Äther, Chloroform, Benzin, Xylol, Benzol, Schwefelkohlenstoff, sah er nach 2 Monate langer Einwirkung eines Benzin-Xylolgemisches einen teilweisen Erfolg. Völligen Verlust der Säurefestigkeit erreichte er schließlich durch Einwirkung von reinem oder in Äther gelöstem Benzoylchlorid bei Zimmerwärme.

Endlich verdienen die Arbeiten von Forschern, die durch entsprechende Zusätze zum Nährboden selbst einen Verlust der Säurefestigkeit herbeizuführen suchten, Beachtung. *Wyss* und *Arima, Aryama* und *Ohuora* scheint dies durch Zusatz von Saponin gelungen zu sein.

Die erwähnten Versuche mit fettlösenden Stoffen haben zwar in erster Linie die Extraktion bzw. die Beseitigung der Säurefestigkeit der Tuberkelbacillen als Ziel, die Arbeiten können jedoch an dieser Stelle nicht übergangen werden, da sie manchen wertvollen Hinweis dafür enthalten, wie die Arbeitsmethoden zur Erreichung der Bakteriolyse zu orientieren sind.

Nach den mitgeteilten Resultaten erscheint es von vornherein unwahrscheinlich, daß fettlösende Stoffe die Tuberkelbacillen aufzulösen vermögen. Gleichwohl untersuchten wir mehrere solcher Stoffe, so das Trichloräthylen, ferner Alkohol, Äther, Formalin, Aceton, Benzoylchlorid, und zwar lediglich in der Absicht, hierdurch eine geeignete Vorbehandlung einzuleiten, durch die bei nachfolgender Einwirkung anderer Stoffe die Auflösung der Bacillen ermöglicht würde.

Trichloräthylen bewirkte bei 37° und 56° in zugeschmolzenem Röhrchen nach 2 Tagen keine Veränderung. Nach 10 Tagen zeigte sich blassere Färbung der Mehrzahl der Bacillen, darunter ein kleiner Teil mit blaßviolettem Farbton. In 20 Tagen trat kein wesentlicher Fortschritt des Prozesses ein.

Die kombinierte Alkohol-Ätherbehandlung ergab nach 10 Tagen lediglich blassere Färbung der morphologisch unveränderten Bacillen. Nach 20 Tagen war keine Änderung des Bildes zu konstatieren.

Bei kombinierter Formalin-Acetonbehandlung erscheinen nach 10 Tagen spärlich blaßblau gefärbte Bacillen, die überwiegende Mehrzahl ist färberisch und strukturell nicht verändert. Nach 20 Tagen findet sich eine geringe Zunahme der blau gefärbten Bacillen, nach 30 Tagen keine weitere sichtbare Veränderung.

Die Tetralinbehandlung nach *v. Wassermann* führte zu dem Resultat, daß es auch nach 12 Wochen langer Einwirkung des Mediums nicht gelingt, sämtlichen Bacillen die Ziehlfärbbarkeit zu nehmen. Es sind wohl viele bläulich gefärbte Exemplare nachweisbar, ein mindestens ebenso großer Teil ist aber noch prachtvoll rot gefärbt.

Benzoylchlorid nimmt nach 20—30 Min. langem Schütteln mit Glasperlen in verschlossenem Gefäß bei Zimmertemperatur sämtlichen Bacillen die Ziehlfärbbarkeit und verwandelt sie in sehr zarte blaue Stäbchen, die meist etwas kürzer als normale sind. Wird das Schütteln über die angegebene Zeit fortgesetzt, so sind nur noch amorphe bläulich gefärbte Massen, keine Stäbchenformen, nachweisbar. Wichtig ist. daß möglichst wasserfreie (mit Ätherdämpfen getrocknete) Bacillen verwandt werden, da sonst die Ergebnisse ungleichmäßig ausfallen.

Das Benzoylchlorid ist demnach der einzige Stoff dieser Gruppe, der mit Sicherheit und in kürzester Zeit eine hochgradige Degeneration der Bacillen bewirkt, eine Degeneration, die allerdings nicht bis zur Auflösung fortschreitet. Nach etwa halbstündiger Behandlung mit Benzoylchlorid ballen sich die Tuberkelbacillen zu makroskopisch sichtbaren, kleineren und größeren weißen Klumpen zusammen, mikroskopisch ist dann der oben beschriebene Status erreicht. Sobald dieser Zustand erreicht ist, tritt eine weitere Veränderung, namentlich eine Zersetzung der Bacillenmasse, nicht mehr ein, selbst nicht nach vieltägigem Stehen, wie wir beobachten konnten. Es scheint hier der Ausgangspunkt gegeben zu sein, durch diese Art der Vorbehandlung bei Anwendung anderer Stoffe, insbesondere von Fermenten, eine völlige Auflösung der Tuberkelbacillen zu erreichen.

Die Wirkungsweise von *Fermenten* ist natürlich bereits von zahlreichen Autoren zum Gegenstand der Untersuchung gemacht worden. Es ist nach der bisher gegebenen Übersicht nicht überraschend, auch hier auf Diskrepanzen der Ansichten zu stoßen.

Wie *Gamaleia* ausführt, sollen peptische Fermente imstande sein, die Bacillenleiber aufzulösen. Er will durch Einwirkung auf tuberkulösen Eiter eine vollständige Bakteriolyse erzielt haben; Verdauungsversuche mit Pepsin, Trypsin und Papayotin lieferten *Baldwin* und *Levene* gleiche Ergebnisse. Nach *Bontemps* soll Pepsinsalzsäuregemisch eine ähnliche intensiv lösende Kraft besitzen wie Neurin, alkalische Trypsinlösung sei dagegen nahezu wirkungslos. In Bestätigung dieser Versuche in vitro kamen *London* und *Riwkind* bei Untersuchungen am lebenden Tier (Hund) zu der Überzeugung, daß in den oberen Teilen des Magendarmtraktus eine Verdauung der Tuberkelbacillen stattfände.

Metalnikov fand, daß die Tuberkelbacillen in der Leibeshöhle der Raupe der Bienenmotte einer vollständigen Bakteriolyse verfielen. Er konnte die Fermentnatur des hier bakteriolytisch wirkenden Stoffes nachweisen und faßt ihn als Lipase auf. *Fiessinger* bestätigte unter gleichen Versuchsbedingungen die Resultate *Metalnikovs*. Auch mit der Leibessubstanz einiger anderer Insektenarten konnte eine teilweise Bakteriolyse der Tuberkelbacillen erreicht werden.

In krassem Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Ergebnisse *Gammas*, der nach dem Vorgang von *Nemmser* und *Martos-Lissowska* Trypsin in alkalischem oder saurem Milieu und saures Pepsingemisch auf tuberkelbacillenhaltiges Sputum einwirken ließ. Er erhielt ebenso wie *Spengler*, der Pankreatin, und *Philipp*, der die Fermente des Sputums selbst benutzte, nicht nur keine Auflösung, sondern im Gegenteil eine „Anreicherung". Auch *Weinkopf* gelang die Bakteriolyse der mit Chloroform abgetöteten oder auf 60° erhitzten Bacillen durch Trypsin nicht. Er beobachtete zwar eine teilweise Auflösung, bezog sie aber auf autolytische Prozesse. Ebenso lehnt *Dreyer* eine Trypsinverdauung sämtlicher säurefester Bakterien ab, erst nach Vorbehandlung mit reinem Formalin und Aceton würden sie trypsinlöslich. Aus jüngster Zeit liegen Arbeiten von *Kurloff* und *Wagner* und *Mylius* und *Sartorius* vor. Jene kamen zu dem Ergebnis, daß Tuberkelbacillen durch den normalen Magensaft nicht verändert werden, diese prüften mit physiologischem Duodenalsaft und glauben, nach 24 Stunden „höchstens eine etwas schwächere Färbung und eine deutlichere Muchsche Granulierung erkennen zu können". *Zagari* fand in vivo (beim Hunde), daß der größte Teil der eingeführten Tuberkelbacillen der Einwirkung des Magensaftes widerstand.

Um uns aus den widersprechenden Ansichten über die Wirkungsweise der Fermente auf Tuberkelbacillen ein Urteil bilden zu können, setzen wir einige Versuche mit Pepsin und Trypsin an.

In Vorversuchen mit Pepsin-HCl in physiologischer Kochsalzlösung stellte sich heraus, daß die Fibrin- und Eiweißverdauung durch die Anwesenheit des NaCl erheblich gehemmt wird. Die hier angeführten Versuche wurden daher stets mit Aq. dest. vorgenommen.

Die Konzentration der sauren Pepsin- und alkalischen Trypsinlösung betrug 1, 5, und 10%. Nach 10 Tagen waren sämtliche Lösungen noch gleichmäßig getrübt. Die Präparate zeigten morphologisch-tinktoriell völlig unveränderte Bacillen. Der Nachweis Muchscher Granula in einzelnen Exemplaren, der zunächst zur Annahme eines Verdauungsprozesses verleitete, gelang auch in NaCl-Kontrollen. Es sei hier nochmals nachdrücklich betont, daß ohne ausgiebige Kontrollen Beobachtungsfehler unvermeidlich sind, die einen Verdauungsprozeß vortäuschen können. Diese Fehlerquelle erstreckt sich auch auf die

Intensität der Färbung, da schwächer gefärbte Bacillen auch schon in nicht vorbehandelten Kontrollen nachweisbar sind. Nach 4 Wochen unterscheiden sich die unter der Einwirkung von Verdauungsfermenten stehenden Bacillen in keiner Weise von den Kontrollen. Versuche, die unter gleichen Bedingungen mit abgetöteten (2 Stunden bei 60° gehaltenen) Bacillen angestellt wurden, verliefen ebenfalls resultatlos. Der gleiche Mißerfolg war auch Versuchsreihen beschieden, die mit virulenten und abgetöteten Bacillen bei 56° gehalten wurden.

Ähnlich verliefen die Verdauungsversuche, bei denen die Bacillen mit Trichloräthylen, Alkohol-Äther, Formalin-Aceton und Tetralin vorbehandelt waren. Auch hier blieben Pepsin und Trypsin wirkungslos.

Einen Erfolg sahen wir erst bei der Vorbehandlung mit Benzoylchlorid. Pepsin- und Trypsinlösungen, die mit dem gründlich ausgewaschenen Rückstand der mit Benzoylchlorid angesetzten Bacillen beschickt waren, wurden nach 4stündigem Brutschrankaufenthalt bei 37° vollkommen klar. Nach Zentrifugieren blieb *kein* färbbarer Niederschlag übrig, so daß eine restlose Verdauung der Bacillen angenommen werden kann.

Wie die Wirkung von Fermenten, so ist auch die von *Organen und Organextrakten* bis heute Gegenstand mehrfacher Untersuchungen gewesen.

Corper, *Lurie* und *Kretschmer* sahen in Bestätigung der Befunde von *Webb*, *Ryder* und *Gilbert* Tuberkelbacillen in tuberkulösen Lymphknoten des Meerschweinchens (bei 37° in physiologischer NaCl) in weniger als 2 Wochen zugrunde gehen. Ebenso schloß *Fontes* aus seinen Beobachtungen, daß sich in tuberkulösen (nicht in normalen) Lymphdrüsen der Meerschweinchen eine Substanz befindet, die die Fähigkeit besitzt, in vitro die Zahl der Tuberkelbacillen herabzusetzen. Nach *Metalnikov* soll tuberkulöser Eiter eine zerstörende Wirkung auf Tuberkelbacillen ausüben; gleiche Resultate wurden von *Much* auch mit tuberkulösem Gewebe, von *v. Ruck*, *Sivori* und *Costantini*, *Sieber* und *Metalnikov* mit Organextrakten und Seren verschiedener Tiere erreicht. *Bergell* brachte Tuberkelbacillen mit Mesenterialdrüsen- und Milzpreßsaft zusammen und sah besonders bei Behandlung mit Mesenterialdrüsenpreßsaft fehlende oder mangelhafte Säurefestigkeit eintreten. Er schloß daraus, daß in den Lymphocyten die Bildungsstätte dieser lipolytischen Fermente zu suchen sei, eine Folgerung, die auch von *Fiessinger*, *Poulain* und *Rameau* (zit. nach *Pawlow*) gezogen wurde. Durch Versuche *Pawlows*, der nach Einwirkung von Lymphocytenextrakt schwerste Schädigung der morphologischen Struktur der Bacillen sah, hat diese Annahme eine neue Stütze erhalten.

Deycke und *Much* säten Tuberkelbacillen in Gehirnemulsion ein und beobachteten Veränderungen vom Verlust der Säurefestigkeit bis zur vollständigen Lyse, fanden allerdings sowohl verschiedene Tuberkelbacillen als verschiedene Gehirne von wechselnder bakteriolytischer Wirkung. Nach *Manwaring* und *Bronfenbrenner* soll isolierter Darm eines tuberkulösen Meerschweinchens im Gegensatz zu normalem Darm eine Zerstörung der Tuberkelbacillen herbeiführen. *Burnet* konnte allerdings in exakten Versuchen dies Ergebnis nicht bestätigen. Es sei noch erwähnt, daß die beiden erstgenannten Autoren ebenso wie *Figari* und *Perrini* eine Schädigung der Tuberkelbacillen durch Blut oder Serum in vitro

auf Grund ihrer Versuche ablehnen zu müssen glauben. Während *Stoward* mit Leukocyten aus dem Blut immunisierter Pferde einen Verlust der Säurefestigkeit erreichen zu können glaubt, stellten *Calmette*, *Nègre* und *Boquet* fest, daß selbst hochwertige komplementbindende Tuberkulose-Antisera hinsichtlich der Auflösung der Bacillen versagten.

Von Organen und Organextrakten prüften wir die Wirkung verschiedener Seren, tuberkulösen Eiters, Leukocyteneiters, des Leber- und lymphatischen Gewebes sowie Darmes von Meerschweinchen.

Das normale Meerschweinchen-, Kaninchen- und Menschenserum bewirkt nach 10 Tagen *keine* Veränderung der Bacillen.

Die Tatsache, daß im Eiter von Senkungsabscessen in den meisten Fällen nur Muchsche Granula nachweisbar sind, ließ die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, daß in diesem Eiter Stoffe von bakteriolytischer Wirkung eine Rolle spielen. Ohne die Möglichkeit bestreiten zu wollen, daß im lebenden Organismus derartige Stoffe wirksam sind, muß ihr Vorhandensein im tuberkulösen Eiter außerhalb des Körpers abgelehnt werden. Die Bacillen waren nach 10 Tagen wohlerhalten. Auch das nach der Methode von *Jochmann-Lockemann* aus dem Eiter gewonnene Ferment blieb ohne Wirkung auf die Tuberkelbacillen.

Leukocyteneiter übt im Verlaufe von 20 Tagen keinen Einfluß auf die morphologischen und färberischen Eigenschaften der Bacillen aus.

Lebergewebe sowie lymphatisches Gewebe normaler und tuberkulöser Meerschweinchen blieb nach 20 Tagen ohne Einfluß.

Unter der Einwirkung des Dünndarmes und des Dickdarmes gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen waren nach 3 Monaten nach Antiforminanreicherung noch sehr zahlreiche Bacillen nachweisbar; doch sind sie blasser und kürzer als normale Kontrollen. An den Polen ist die Färbung oft intensiver, so daß diphtheriebacillenähnliche Gebilde entstehen. In Grampräparaten fanden sich polständige Granula.

Deycke und *Much* verlegten das Versuchsfeld in den Tierkörper selbst. Sie spritzten ältere Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle von Tieren, besonders tuberkulösen, ein und entnahmen dann von Zeit zu Zeit das Exsudat. Sie konnten auf diese Weise die Bakteriolyse sehen und verfolgen. *Bergell*, der in gleicher Weise bei Mäusen vorging, erzielte analoge Ergebnisse. *Markl* sah bei Meerschweinchen 6 Stunden nach der Bacilleninjektion eine Phagocytose der Polynucleären auftreten, die aufgenommenen Bacillen ihre charakteristische Färbbarkeit einbüßen und in Granula zerfallen. Zudem beobachtete er eine Veränderung der Leukocyten selbst insofern, als „ihre Kerne sich schlecht färbten, ihr Protoplasma sich mit Zerfallsprodukten der Tuberkelbacillen sättigte und die für diese charakteristische Färbung annahm". Auch *Kraus* und *Hofer* sehen in Übereinstimmung mit *v. Behring* (zit. nach *Deycke/Much*) die Auflösung der Tuberkelbacillen im Peritoneum tuberkulöser Tiere als etwas Gesetzmäßiges an. Sie beobachteten schon nach kurzer Zeit zahlreiche blaue Stäbchen, rote Stäbchen mit blauen Körnchen und große oder kleine blaue Kügelchen (Ziehlfärbung), eine Erscheinung, die von ihnen als Auflösung gedeutet wurde. Während die Keime in der Bauchhöhle gesunder Tiere vorzugsweise durch Phagocytose verschwänden, wobei allerdings gewisse

Veränderungen der Bacillen (Körnelung, Farbunterschiede) zu beobachten seien, überwiege die Bakteriolyse im tuberkulösen Körper. Eine Spezifität stellten diese Autoren auch in dem Sinne fest, daß Meerschweinchen, die mit Kaltblütertuberkelbacillen vorbehandelt waren, bei der Reinjektion nur diesen Typ lösten, nicht aber humane oder bovine Bacillen und umgekehrt. *Arima* und *Sakamura* wollen gleichfalls in der Bauchhöhle der sowohl mit lebenden als auch mit abgetöteten Tuberkelbacillen oder mit Alttuberkulin vorbehandelten Meerschweinchen die Bakteriolyse viel deutlicher beobachtet haben als bei nicht vorbehandelten Tieren (s. a. *Manwaring* und *Bronfenbrenner, v. Ruck, Sivori* und *Costantini*). Im Gegensatz zu *Markl* sahen sie aber die Tuberkelbacillen nur außerhalb der Leukocyten rasch zugrunde gehen, die phagocytierten dagegen sich anscheinend in den Zellen allmählich vermehren. Das Phänomen des Verschwindens des größten Teiles der eingeführten Bacillen bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren beziehen diese Autoren aber nicht auf Bakteriolyse, sondern sie nehmen einen Transport an, der hauptsächlich durch das große Netz verrichtet wird. Ebenso sahen *Shiwago* und *Ljubarsky* nur etwa 4—5% aller in der Bauchhöhle von weißen Mäusen eingeführten Bacillen zerfallen, den größten Teil hingegen die Bauchhöhle unverändert verlassen. Sie konnten die Tuberkelbacillen ebenso wie *Burnet* sowohl im Blutkreislauf als in den Organen nachweisen, ferner, wie schon durch *Calmette* festgestellt war, eine Ausscheidung mit Faeces und Urin sehen. Auch *Momose* und *Lindemann* kamen zu weniger eindeutigen Resultaten, als sie von *Kraus* und *Hofer* beschrieben wurden. Ersterer konnte bei gesunden Meerschweinchen sehr oft die gleichen Befunde erheben wie bei tuberkulösen, wenn auch die Zahl der veränderten Bacillen wesentlich geringer war. Die Bakteriolyse erfolgte in beiden Fällen langsam, die Anzahl der Bacillen verminderte sich nach und nach, ein vollständiges Verschwinden trat erst nach einigen Tagen ein. Seine weitere Angabe, daß am 3. oder 4. Tage noch einige in ihrer Form und Färbbarkeit veränderte Bacillen im Exsudat oder im Netz zu finden seien, hat von anderer Seite keine Bestätigung gefunden.

Von Autoren, die ein pleurales Exsudat setzten, ist uns nur *Calcaterra* bekannt geworden; auch er berichtet von Degenerationserscheinungen der injizierten Bacillen.

Im Gegensatz zu allen diesen Autoren, die eine vollständige oder teilweise Auflösung beschreiben, hat *Uhlenhuth* niemals eine Bakteriolyse innerhalb des Tierkörpers gesehen. Auch *Baatz* ist es in keinem Falle gelungen, Zerfallsformen der Tuberkelbacillen im Peritonealexsudat von Meerschweinchen (vorbehandelten und nicht vorbehandelten) nachzuweisen. Die Angabe von *Kraus* und *Hofer*, daß das Serum der tuberkulösen Tiere die Fähigkeit besitzt, „Tuberkelbacillen im Peritoneum gesunder Meerschweinchen stärker zu lösen als das Serum gesunder“, konnte er in exakten Versuchsreihen — er stellte neben Ausstrichpräparaten stets Schnitte des in Paraffin eingebetteten großen Netzes her und gab durch den im Schnitt geführten Nachweis von zahlreichen und wohlerhaltenen Tuberkelbacillen der oben zitierten Ansicht von *Arima* und *Sakamura* eine ebenso gewichtige Stütze, wie er die Ergebnisse *Momoses* damit widerlegte — in keiner Weise bestätigen. Den gleichen Verlauf nahmen die Versuche *Burnets*, der die angeblich aus Bacillen entstehenden Granula bereits in den injizierten Kulturen fand.

Da die Versuche über Bakteriolyse der Tuberkelbacillen in der Bauchhöhle, namentlich auch in serologischer Hinsicht, beachtenswert sind, untersuchten wir das Verhalten der Bacillen in der Bauchhöhle des lebenden Meerschweinchens.

Die Versuchsanordnung war dabei folgende: 10 mg virulenter humaner Bacillen (Stamm 115/73), die im sterilen Achatmörser möglichst fein verrieben und mit 1 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgenommen

waren, wurden tuberkulösen und gesunden Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. In Abständen von 15 Min. wurde den Versuchstieren etwas Exsudat aus der Bauchhöhle entnommen (mit einer Capillare), auf sauberem Objektträger ausgestrichen und nach *Ziehl-Neelsen* sowie nach *Gram* gefärbt.

Das Exsudat normaler Tiere ist nach 15 Min. noch ziemlich zellarm, an Zellformen sieht man vorwiegend polymorphkernige Leukocyten, nur ganz vereinzelt große mononucleäre Zellen. Die Mehrzahl der Tuberkelbacillen liegt frei, ein kleiner Teil im Innern der Zellen. Im Verlaufe von 2 Stunden nimmt der Zellreichtum erheblich zu, die Zellformen bleiben die gleichen; die Hauptmasse der Bacillen befindet sich immer noch extracellulär. Färberische und morphologische Unterschiede der Tuberkelbacillen gegenüber NaCl-Kontrollen konnten *niemals* wahrgenommen werden. Einige granulierte Exemplare (polständige Lagerung der Körnchen) und spärliche isolierte Granula fanden sich bereits im Ausgangsmaterial. Auffallend war, daß die Zahl der Bacillen mit der Zahl der Entnahmen sehr deutlich abnahm; nach 24 Stunden waren nur noch vereinzelte rote Stäbchen nachweisbar. Den nunmehr getöteten Tieren wurde das leicht hyperämische große Netz entfernt, mit 30proz. Antiformin 10 Min. verrieben und dann $^1/_2$ Stunde bei 37° im Brutschrank belassen. In dem ausgewaschenen Rückstand ließen sich große Mengen färberisch und strukturell *unveränderter* Bacillen nachweisen.

Das Exsudat tuberkulöser Tiere unterscheidet sich nach 15 Min. *nicht* von dem gesunder Tiere; nach der 4. Entnahme tritt jedoch insofern eine Änderung ein, als der Zellreichtum des Exsudates stärker zunimmt als bei normalen Tieren. Ein stärkeres Hervortreten der Zahl der Lymphocyten und großen Mononucleären konnten wir im Gegensatz zu *Baatz* nicht beobachten, ebenfalls keine schwächere Phagocytose, wie bei normalen Tieren. Wir geben jedoch zu, daß gerade hier der subjektive Eindruck von entscheidender Bedeutung ist, zumal wenn die Auszählung der einzelnen Zellformen unterbleibt.

Unterschiede in der Färbbarkeit der Bacillen waren *nicht* festzustellen. Auch hier war das Ergebnis das gleiche wie bei den normalen Tieren, also: Abnahme der Bacillen und Transport derselben durch den Säftestrom ins große Netz. Über den weiteren Verbleib der Tuberkelbacillen ist wohl der Schluß erlaubt, daß durch die Lymphbahnen des großen Netzes ein Abtransport der Bacillen in den Ductus thoracicus und von hier aus eine Überschwemmung der Blutbahn stattfindet.

Schließlich mögen noch die Bakteriolyseversuche mit einigen Stoffen erwähnt werden, die sich nicht zwanglos in eine der oben besprochenen großen Gruppen einreihen lassen — es verdient hier insbesondere die Hydrolyse der Tuberkelbacillen durch Wasserstoffsuperoxyd Be-

achtung — sowie die Versuche, bei denen die Auflösung durch physikalische Einflüsse erreicht werden sollte.

Duboc untersuchte die Wirkung des Tribromoxylenols auf Tuberkelbacillen und fand ein allmähliches Schwinden der Säurefestigkeit sowie eine Änderung der morphologischen Struktur bis zur vollständigen Auflösung, betonte aber das verschiedene Verhalten der einzelnen Stämme. So wurden Vogeltuberkulosestämme nicht so schnell beeinflußt wie die humanen und bovinen.

Salimbeni arbeitete mit Glycerinäthern und sah unter der Einwirkung des Trichlorhydrins, weniger energisch unter der des Di- und Monochlorhydrins, nach Verlust der Säurefestigkeit eine Umwandlung der Bacillen in amorphe Massen. Auch die Versuche von *Hawthorn* und von *Fontes*, zweier Autoren, die den Einfluß reinen (86 proz.) Glycerins auf Tuberkelbacillen untersuchten, müssen in diesem Zusammenhange genannt werden. Während der Erstgenannte fand, daß die Tuberkelbacillen in 86 proz. Glycerin ihre Gestalt verloren und sich in amorphe noch acidophile Massen umwandelten, sah *Fontes* keinen Einfluß des Glycerins, betonte im Gegenteil die gute Konservierungsmöglichkeit der Bacillen in Glycerin. Auch *Isabolinsky* und *Gitowitsch* konnten keine Wirkung des Glycerins auf Tuberkelbacillen beobachten.

Bei unseren Versuchen ergab 86 proz. Glycerin nach 20 tägiger Einwirkung keinerlei Strukturveränderungen der Bacillen.

Corper, Starry und *Lurie* prüften den Einfluß von Kohle auf Kulturen von Tuberkelbacillen, konnten aber bei verschiedenen Versuchsanordnungen nur negative Ergebnisse verzeichnen.

Sieber und *Choumov* sahen nach Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd und gleichzeitiger Erhitzung im Autoklaven (143—160° bei 3—6 Atmosphären Druck) eine vollständige Auflösung der Tuberkelbacillen eintreten. Es soll sich hierbei nach der Ansicht dieser Autoren nicht um eine Oxydation, sondern eine Hydrolyse der Bacillen durch Wasser in statu nascendi (nach *Bumcke* und *Wolffenstein*) handeln.

Wir prüften das merkwürdige Phänomen der Hydrolyse mit derselben Versuchsanordnung nach und konnten das Resultat der Autoren voll bestätigen. Nach 24 stündigem Aufenthalt im Autoklaven ist die beim Ansetzen stark getrübte Bacillenemulsion vollständig klar geworden. Beim Zentrifugieren ist kein Rückstand mehr zu erhalten, in der klaren Flüssigkeit können mikroskopisch Formelemente nicht nachgewiesen werden. Wir konnten den Nachweis der vollständigen Zerstörung der Bacillen auch durch den biologischen Versuch erhärten. Die v. Pirquetsche Reaktion, die mit der hydrolysierten Bacillenaufschwemmung angestellt wurde, unterschied sich in nichts von der Kochsalz-Kontrollreaktion.

Angaben über das Verhalten der Tuberkelbacillen gegenüber physikalischen Einflüssen sind in der Literatur nur spärlich enthalten. *R. Koch* zeigte bereits 1890, daß das Sonnenlicht einen zerstörenden Einfluß auf die Bacillen ausübe. Französische Autoren (*Henri-Cernovodeanu, Henri, Victor* und *Baroni*) sahen nach 10 Minuten langer Einwirkung ultravioletter Strahlen eine vollständige Bakteriolyse der Bacillen, nachdem zuvor die Säurefestigkeit verlorengegangen war. *Di Donna* bemerkte nach 8 tägiger Sonnenbestrahlung nur einen Virulenzverlust der Bacillen. *Suess* ließ hochaktive Radiumemanationen auf Tuberkelbacillen einwirken, konnte aber nach 2 tägiger Versuchsdauer weder eine Änderung ihrer morphologischen Struktur noch eine Beeinflussung ihres Wachstums oder ihrer Pathogenität feststellen. Auch *Ritter* und *Moje* kamen bei Versuchen mit Röntgenstrahlen zu gleichen negativen Ergebnissen.

In uns zugänglichen Arbeiten, die sich mit dem Verhalten der Tuberkelbacillen gegenüber Temperatureinflüssen (hohe Wärme bzw. Kältegrade) beschäftigen, sind Angaben über morphologische Veränderungen nicht enthalten.

Tabelle.

Reagens	Zeit	I. Stamm 115 (73)	II. Stamm Sputum I	III. Stamm Sputum II
NaOH 15 proz.	Nach 24 Std.	Unverändert.	Größter Teil wohl erhalten, einzelne Granula.	Vereinzelte erhaltene F men, oft blasser gefär Zahlreiche blaue, z. degenerierte Stäbche viel blauer Detritus.
	Nach 8 Tg.	Zahl der erhaltenen Bacillen erheblich zurückgegangen, Hauptmasse amorph blau.	Wenig rote Stäbchen, meist deformiert. Viel blauer Detritus.	Vorwiegend blaue amorph Massen, mäßig zahlreich blaue Stäbchen, Gran
Antiformin (rein)	Nach 24 Std.	Unverändert.	Größter Teil wohl erhalten. Mäßig zahlreiche Stäbchen mit Granula, wenig blaue Massen (amorph).	Mäßig zahlreiche erhalte Bacillen. Sehr spärli blaßrote und blaue Fo men. Wenig blauer De tritus.
	Nach 8 Tagen	Unverändert.	Zahlreiche Bac. mit Granula, vereinzelte blaue Bacillenhäufchen.	*Keine* roten Formen, se vereinzelt stark degene rierte blaue Stäbche Hauptmasse: blauer De tritus.
Milchsäure 75 proz.	Nach 24 Std.	Hauptmasse unverändert, zum kleinen Teil Granulabildung.	Unverändert.	Vereinzelte rote Stäbche erhalten. Wenig bla Degenerationsformen, vorwiegend blauer De tritus.
	Nach 8 Tagen	Mäßig zahlreiche erhaltene blasser gefärbte Bacillen. Sehr reichlich blaßblaue Stäbchen.	Äußerst spärlich rote Degenerationsformen. Reichlich blaue stark deformierte Stäbchen. Vorwiegend blauer Detritus.	Nur blaue amorphe Masse Morphologische Bestan teile nicht vorhanden.
Essigsäure (konz.)	N. 24 Std.	Einzelne Exemplare blasser rot.	Vereinzelte blaßrote und blaue Stäbchen. Vorwiegend blauer Detritus.	Vollständig zerstört.
	Nach 8 Tagen	Fast alle roten Stäbchen verschwunden, die wenigen erhaltenen Formen blau. Größtenteils amorphe blaue Massen.	Vereinzelte blaue Stäbchen.	Vollständig zerstört.
Bauchhöhle v. tbc. u. ges. Meerschw.	nach 24 Std.	Unverändert.	Unverändert.	Unverändert.

Tabelle.

IV. Stamm Eber	V. Stamm Leipzig (bov.)	VI. Stamm Breslau (bov.)
e rote Stäbchen, z. T. mit ranula.	Unverändert.	Unverändert.
r vereinzelte rote degenerte Stäbchen. Mäßig zahlhe blaue Bacillen. aufen isolierter Granula.	Vereinzelte rote deformierte Bac. Sehr spärlich erhaltene, zahlreiche blaue. Vorwiegend blauer Detritus.	Ziemlich reichlich erhaltene Bacillenformen, viele mit Granula. Vorwiegend amorphe Massen.
ig zahlreiche erhaltene rmen, viele Degenerasformen. Nichts blau.	Mäßig reichlich erhaltene Bacillen, viele blaue.	Größter Teil wohl erhalten. Spärliche blaue Stäbchen, sämtlich gegenüber Kontrollen verkürzt.
inzelte rote Stäbchen, hlreiche blaue. Viel blauer etritus.	Keine erhaltenen Formen, zahlreiche blaue Stäbchen. Viel blauer Detritus.	Sehr vereinzelt rote Degenerationsformen, vorwiegend Detritus.
inzelte unveränderte tächen, viele blasser gert. Viele blaue Bacillen, ig reichlich blauer Detus.	Mehrzahl unverändert, vereinzelte blasser gefärbt.	Unverändert.
ich unveränderte Bac., T. mit Granula. Viele aue Stäbchen, mäßig auer Detritus.	Sehr wenig rote Bacillen, sämtlich mit Granula; mäßig zahlreiche blaue, vorwiegend amorphe blaue Massen.	Einzelne blaßrote Stäbchen, zahlreiche blaue. Viel blauer Detritus.
r vereinzelte blaue Stäben, sonst nur blauer Detus.	Vollständig zerstört.	Mäßig zahlreiche blaue Stäbchen, blauer Detritus.
ständig zerstört.	Vollständig zerstört.	Vollständig zerstört.
erändert.	Zahlreiche Stäbchen mit Granula. Einzelne sehr blasse Bacillen. Hauptmasse unverändert.	Unverändert.

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß die Fülle der Literatur über die Bakteriolyse der Tuberkelbacillen in auffallendem Mißverhältnis zu der geringen Zahl der positiven Ergebnisse steht. Wir konnten in unseren Versuchen bestätigen, daß die Bakteriolyse zum Teil unter Einwirkung heißer Alkalien gelingt. Ähnlich verliefen die Versuche mit Säuren. Selbst konzentrierte Salpetersäure löste die Bacillen nicht vollständig. Die Versuche, mit reinen Fermenten, Organen und Organextrakten, sowie der Versuch, die Bacillen in der Bauchhöhle des Meerschweinchens zur Auflösung zu bringen, verliefen negativ. Eine restlose Auflösung sahen wir nur bei konzentrierter Milchsäure bei 37° in 30 Tagen, bei der Pepsinverdauung der mit Benzoylchlorid vorbehandelten Bacillen und bei der Hydrolyse mit Wasserstoffsuperoxyd nach *Sieber* im Autoklaven bei ca. 150° in 2 Stunden. Wenn die Ergebnisse unserer Versuche zum Teil recht erheblich von den Resultaten anderer Autoren abweichen, so ist dazu zu bemerken, daß diese Unterschiede zum kleinen Teil wohl ihre Erklärung in der angewandten Untersuchungstechnik und in der verschiedenen Beurteilung, was als verändert, was als normal anzusehen ist, finden können. In der Hauptsache muß beim Vergleich der Literaturangaben der Schluß gezogen werden, daß die einzelnen Stämme ein verschiedenes Verhalten zeigen. Diese Auffassung zu bestätigen, war das Ziel weiterer Versuche, die unter gleichen Bedingungen mit 5 verschiedenen Stämmen angesetzt wurden. Aus Gründen der Raumersparnis fassen wir die Ergebnisse in Form einer Übersichtstabelle zusammen, in der Stamm 1 (115/73) den ursprünglich allein geprüften Stamm angibt (s. Tabelle).

Diese divergenten Ergebnisse, die unter genau den gleichen Versuchsbedingungen ermittelt wurden, geben der oben dargelegten Ansicht über die widersprechenden Literaturangaben auch eine experimentelle Stütze. Die Resultate bakteriolytischer Untersuchungen dürfen demnach nur für den untersuchten Stamm, nicht für den Tuberkelbacillus als morphologische Einheit Geltung beanspruchen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Arima, Aryama* und *Ohuova*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 21. — [2]) *Arima* und *Sakamura*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **72**.) 1913. — [3]) *Aronson*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 35 u. 44. — [4]) *Auclair* und *Paris*, Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. **20**, Nr. 6. 1908. — [5]) *Baatz*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt, I, Orig. **84**. 1920. — [6]) *Baldwin* und *Levene*, Journ. of med. research **6**, 120. — [7]) *Bergell*, Zeitschr. f. Tuberkul. **22**. 1914. — [8]) *Beyer*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **56**. 1910. — [9]) *Bontemps*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **15**. — [10]) *Bumcke* und *Wolffenstein*, Ber. d. dtsch. chem. Ges. **32**. — [11]) *Burnet*, Annal. Past. **29**. 1915. — [12]) *Calcaterra*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref., **44**. — [13]) *Calmette*, Rev. d'hyg. 1906, S. 401. — [14]) *Calmette*, *Nègre* und *Boquet*, Compt. rend. de l'Acad. Sc. 1921. —

[15]) *Cantacuzène*, Annal. Past. **19**. 1905. — [16a]) *Capaldi*, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **20**, 800. 1896. — [16]) *Ciaccio*, Compt. rend. de la soc. de biol. **40**. 1906. — [17]) *Corper, Lurie* and *Kretschmer*, Americ. journ. of hyg. **4**, Nr. 2. — [18]) *Corper, Starry* and *Lurie*, Americ. review of tubercul. **8**, Nr. 6. 1924. — [19]) *Deycke*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 12. — [20]) *Deycke* und *Much*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **54**. 1910. — [21]) *Deycke* und *Much*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42. — [22]) *Deycke* und *Much*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 39. — [23]) *Deycke* und *Much*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 3. — [24]) *Ditthorn*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34. — [25]) *Di Donna*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **42**. 1906. — [26]) *Dreyer*, Brit. journ. of exp. pathol. 1923. — [27]) *Duboc*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 1922. — [28]) *Fiessinger*, zit. nach *Metalnikov*. — [29]) *Figari* und *Perrini*, ref. Baumgartens Jahresber. 1909. — [30]) *Fontes*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **50**. 1909. — [31]) *Fontes*, ref. Baumgartens Jahresber. 1909. — [32]) *Fornet*, Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung **21**, H. 5. 1924. — [33]) *Gamaleia*, ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **26**, 661. 1899. — [34]) *Gamma*, ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **56**. 1913. — [35]) *Gasis*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Abt. 1 **50**. 1909. — [36]) *Gatti*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. **49**. 1911. — [37]) *Hammerschlag*, Zentralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 1. — [38]) *Haupt*, Zeitschr. f. Tuberkul. **22**. 1914. — [39]) *Hawthorn*, Compt. rend. de la soc. de biol. **66**. 1908. — [40]) *Henri-Cernovodeanu, Henri, Victor* und *Baroni*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 1910. — [41]) *Hoffmann* und *Süssdorf*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — [42]) *Howard*, ref. Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung **21**, H. 4. 1924. — [43]) *Isabolinsky* und *Gitowitsch*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **40**. 1924. — [44]) *Jacobsthal*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11; Sitzungsber. d. ärztl. Vereins in Hamburg. — [45]) *Jessen*, Med. Klinik 1910, Nr. 32. — [46]) *Jessen* und *Rabinowitsch*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **54**. 1910. — [47]) *Koch, R.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 14. — [48]) *Koch, R.*, 'Über bakteriologische Forschung. Berlin. Hirschwald 1890. [49]) *Koganei*, ref. Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung **21**, H. 4. — [50]) *Kraus* und *Hofer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 26 u. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **54**. 1912; 6. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol. Ferner: Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. — [51]) *Kurloff* und *Wagner*, ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **7**, 447. 1890. — [52]) *Leschke*, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11; Sitzungsber. d. ärztl. Vereins in Hamburg. — [53]) *Lindemann*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **7**. 1910. — [54]) *Löwenstein*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **53**. 1910. — [55]) *London* und *Riwkind*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **56**. 1908. — [56]) *Manwaring* und *Bronfenbrenner*, Journ. of exp. med. **18**. 1913. — [57]) *Markl*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **38**. 1905. — [58]) *Martin* und *Vaudremer*, Compt. rend. de la soc. de biol. **61**. 1906. — [59]) *McJunkin*, Americ. review of tubercul. **8**. 1923. — [60]) *Metalnikov*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **22**. 1914. — [61]) *Momose*, Veröff. d. Robert Koch-Stiftg. 1913, H. 8/9. — [62]) *Moussu* und *Goupil*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **145**. 1907. — [63]) *Much*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **8**. 1907. — [64]) *Much*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 13. — [65]) *Much* und *Leschke*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **20**, H. 3. — [66]) *Mylius* und *Sartorius*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **39**. 1924. — [67]) *Nakamura*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, H. 3/4. — [68]) *Nemmser* und *Martos-Lissowska*, zit. nach *Gamma*. — [69]) *Lindemann*, zit. nach *Ungermann*, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **48**, 387. — [70]) *Pawlow*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch **38**, H. 1/2. 1923/1924. — [71]) *Pfannenstiel*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**. 1922. — [72]) *Ritter*

und *Moje*, Strahlentherapie **15**, H. 3. 1923. — [73]) *v. Ruck*, ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 58, 244. 1913 u. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **27**. 1913. — [74]) *Sabrazès*, Annal. Past. **17**. 1903. — [75]) *Salimbeni*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **155**. 1912. — [76]) *Schlaudraff*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**. 1912. — [77]) *Shigiya*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. **49**, 467. 1911. — [78]) *Shiwago* und *Ljubarski*, Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch. **22**. 1924. — [79]) *Sieber*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **66**. 1912. — [80]) *Sieber* und *Metalnikov*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **54**. 1920. — [81]) *Sieber*, *Choumov*, Compt. rend. de la soc. de biol. **74**. 1913. — [82]) *Sivori* und *Costantini*, ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **58**. 1913. — [83]) *Spengler*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **49**. 1905. — [84]) *Spengler*, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 15. — [85]) *Steggewentz*, Inaug.-Diss. Hannover 1921. — [86]) *Suess*, Zeitschr. f. Tuberkul. **12**, H. 6. 1908. — [87]) *Terebinsky*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **9**. 1908. — [88]) *Uhlenhuth* und *Jötten*, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 43. — [89]) *Uhlenhuth* und *Xylander*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29. — [90]) *Vallee*, Compt. rend. de la soc. de biol. **1**. 1899. — [91]) *v. Wassermann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — [92]) *Webb*, *Ryder*, *Gilbert*, zit. nach *Corper*, *Lurie* and *Kretschmer*. — [93]) *Weil*, *Arloing*, *Dufourt*, ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **1**. 1922. — [94]) *Weinkopf*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **11**. 1911. — [95]) *Wyss*, Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences **177**. 1923. — [96]) *Zagari*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. **7**, 212. 1890. — [97]) *Zeuner*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **54**. 1910.

(Aus dem Institut „Robert Koch". — Serolog. Abtlg.: Geheimrat *Otto*.)

Über die Natur des bakteriophagen Lysins.

Von

H. Munter und K. Rasch.

Mit 8 Textabbildungen.

Bei ihren Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften des bakteriophagen Lysins hatten *S. Kasarnowsky* und *R. Tiomkin-Schukow* gefunden, daß sich das von ihnen benutzte bakteriophage Lysin hinsichtlich seiner antigenen Eigenschaften durch „Passagen" nach der Wahl der Bakterien beeinflussen ließ. Zugleich ergab sich aber, daß nach dem Ausfall der Immunisierungsversuche am Kaninchen das lytische Antigen in der Bouillon von dem bakteriellen Agglutinogen verschieden war. Dabei zeigte sich ein merkwürdiger Unterschied bei den antibakteriophagen Seren hinsichtlich ihrer antilytischen und agglutinatorischen Wirkung, wobei besonders bemerkenswert war, daß das benutzte „T"-Flexner-Lysin (auch bei der Fortführung mit *Ruhr*bacillen) *Typhus*-Agglutinin bildete. *Kasarnowsky* und *Tiomkin-Schukow* haben das Auftreten dieser Typhusagglutinine damit erklärt, daß das bakteriophage Lysin in diesen Fällen bei beiden Bakterienarten aus einer gleichartigen Bakteriensubstanz besteht. Es schien zunächst der Nachprüfung wert, ob nur dieses Lysin oder auch andere sich bei der Immunisierung von Kaninchen ähnlich verhielten. Wir haben daher mit einer Reihe von Lysinen Kaninchen vorbehandelt und die erhaltenen Sera auf ihre agglutinierenden Eigenschaften geprüft.

Die beiden ersten Kaninchen, Nr. 960 und 961, wurden mit 2 *Flexner*-Lysinen vorbehandelt. In beiden Fällen trat, wie dies *Kasarnowsky* und *Tiomkin-Schukow* beobachtet hatten, neben den Ruhragglutininen auch Typhusagglutinine auf, wie dies die beifolgenden Kurven 1 und 2 zeigen. Die Vorbehandlung der Kaninchen war in folgender Weise erfolgt:

Kaninchen 960. Der Titer des zur Behandlung kommenden Lysins betrug 10^{-6}.

6. I. 1925	1 ccm Lysin „K. Fl." iv.
13. I. 1925	2 „ „ „ „ „
20. I. 1925	3 „ „ „ „ „
27. I. 1925	4 „ „ „ „ „
4. II. 1925	5 „ „ „ „ ip.
11. II. 1925	5 „ „ „ „ „
19. II. 1925	Kaninchen 960 wird durch Entbluten getötet.

Kaninchen 961. Der Titer des zur Behandlung kommendenLysins betrug 10^{-7}.

6. I. 1925	. . . .	1 ccm Lysin „Fl.“ iv.
13. I. 1925	. . . .	2 „ „ „ „
20. I. 1925	. . . .	3 „ „ „ „
27. I. 1925	. . . .	4 „ „ „ „
4. II. 1925	. . . .	5 „ „ „ ip.
11. II. 1925	. . . .	5 „ „ „ „
19. II. 1925	. . . .	5 „ „ „ „
26. II. 1925	. . . .	5 „ „ „ „
10. III. 1925	. . .	Kaninchen 961 wird durch Entbluten getötet.

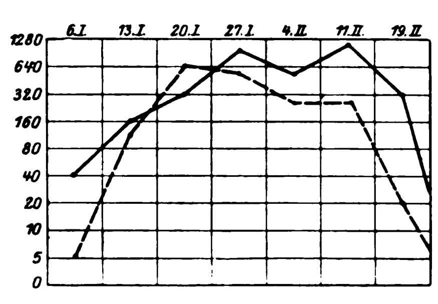


Abb. 1. Kaninchen 960, Lysin „K. Fl.“.
——— Agglutinationstiter des Serums für Flexner-Bacillen,
- - - - Agglutinationstiter des Serums für Typhusbacillen.

Wie aus den Kurven 1 und 2 hervorgeht, traten neben den Ruhragglutininen in beiden Fällen auch Typhusagglutinine auf, wobei die letzteren zeitweise sogar in stärkerem Grade nachweisbar waren als die Agglutinine für Flexnerbacillen. Näher wollen wir auf die beiden Kurven, bei denen sonst nur das zeitweise Abfallen der Flexner-Agglutinine bei Kaninchen 961 auffällt[1]), nicht eingehen, sondern nur kurz darauf hinweisen, daß wir somit die Befunde von *Kasarnowsky* und *Tiomkin-Schukow* bestätigen konnten.

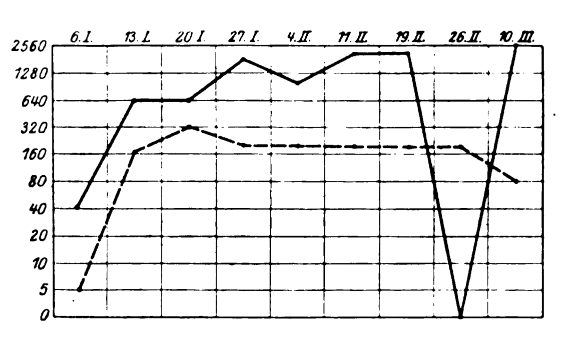


Abb. 2. Kaninchen 961, Lysin „Fl.“.
——— Agglutinationstiter des Serums für Flexner-Bacillen,
- - - - Agglutinationstiter des Serums für Typhusbacillen.

Um nun zu prüfen, ob die Fähigkeit, Typhusagglutinine zu bilden, nur den Flexner-Lysinen zukommt, haben wir auch mit 2 anderen Lysinen Tiere immunisiert, und zwar Kaninchen 380 mit *H.-x 19*-Lysin und Kaninchen 352 mit *Lysin „(x 19) Fl.“*.

Kaninchen 380. Wie *Zdansky* gezeigt hat, finden sich in Fäkalwässern stets reichlich „Bakteriophagen“, besonders gegen Darmbakterien. Wir filtrierten städtische Fäkalabwässer; das Filtrat wurde in mehreren Passagen in Bouillon mit H.-x 19-Bacillen bebrütet. Das so erhaltene Lysin wirkte noch in einer Verdünnung 10^{-7} auf x 19-Bacillen ein und erhielt die Bezeichnung „H.-x 19“-Lysin.

[1]) Wahrscheinlich auf einem Versagen der Bakterienkultur beruhend.

9. II. 1925	1 ccm Lysin „H.-x 19“ iv.
15. II. 1925	2 „ „ „ „
21. II. 1925	3 „ „ „ „
6. III. 1925 . . .	4 „ „ „ „
17. III. 1925 . . .	5 „ „ „ ip.
27. III. 1925 . . .	5 „ „ „ „
8. IV. 1925	Kaninchen 380 wird durch Entbluten getötet.

Kaninchen 352. Das oben beschriebene Lysin „H.-x 19“ wird in mehreren Passagen in Bouillon mit *Flexner*-Bacillen fortgeführt, wobei ein noch in Verdünnung 1 : 10^7 gegen Flexner-Bacillen wirkendes Lysin erhalten wird, das jedoch nicht mehr gegen H.-x 19-Bacillen wirksam ist. Dieses Lysin ist „(x 19) Fl.“ bezeichnet.

21. II. 1925	1 ccm Lysin „(x 19) Fl.“ iv.
6. III. 1925 . . .	3 „ „ „ „
17. III. 1925 . . .	5 „ „ „ „
23. III. 1925 . . .	5 „ „ „ „
30. III. 1925 . . .	Kaninchen 352 wird durch Entbluten getötet.

Das Kaninchen 380 zeigte im Gegensatz zu den beiden vorhergehenden Tieren keinen Anstieg des Typhus-Agglutinin-Titers, während ein solcher für Flexner- und Proteus H.-x 19-Bacillen in deutlichem Grade auftrat. Im Gegensatz hierzu ergab dasselbe Lysin mit Flexner-Bacillen fortgeführt (Kaninchen 352) eine

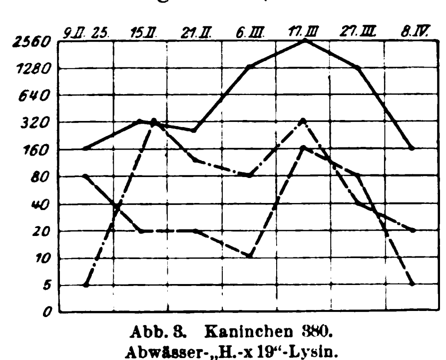


Abb. 3. Kaninchen 380.
Abwässer-„H.-x 19“-Lysin.

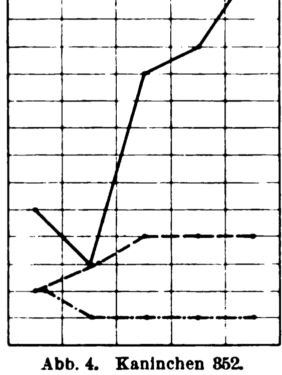


Abb. 4. Kaninchen 352.
Abwässer-Lysin „(x 19) Fl.“.

——— Agglutinationstiter für Flexner-Bacillen, - - - - Agglutinationstiter für Typhusbacillen,
-·-·- Agglutinationstiter für H.-x 19-Bacillen.

erhebliche Steigerung des Titers für Flexner-Bacillen *ohne* Steigerung der Agglutinine für Proteusbacillen[1]).

Mit denselben *Flexner-Kulturen*, mit denen wir die Lysine fortgeführt haben, wurden zur Kontrolle auch nach dem üblichen Verfahren durch Injektion von Bakterien, die kein Lysin enthielten, Agglutinine erzeugt, und zwar benutzten wir 1. lebende Flexner-Bacillen (Kaninchen 974),

[1]) Einen Titeranstieg für Flexner-Bacillen konnten wir auch nach der Immunisierung mit Pyocyaneus-Bouillonkulturen beobachten.

2. abgetötete Flexner-Bacillen (Agarkulturen) (Kaninchen 975), 3. abgetötete Flexner-Bouillon-Kulturen (Kaninchen 377). Die Kaninchen 974 und 975 wurden später auch noch mit Lysin behandelt.

Kaninchen 974.

19. I. 1925	$^1/_{100}$ Öse Flexner-Bacillen iv.
24. I. 1925	$^1/_{10}$,, ,, ,,
29. I. 1925	$^1/_4$,, ,, ,,
4. II. 1925	1 ,, ,, ,,
10. II. 1925	1 ccm Lysin „Fl." iv.
18. II. 1925	3 ,, ,, ,, ,,
25. II. 1925	5 ,, ,, ,, ,,
6. III. 1925 . . .	5 ,, ,, ,, ip.
10. III. 1925 . . .	Kaninchen 974 wird durch Entbluten getötet.

Kaninchen 975.

19. I. 1925. $^1/_{100}$ Öse abgetötete ($^1/_2$ St. bei 56°) Flexner-Bacillen iv.
24. I. 1925: $^1/_{10}$ Öse abgetötete ($^1/_2$ St. bei 56°) Flexner-Bacillen iv.
29. I. 1925: $^1/_4$ Öse abgetötete ($^1/_2$ St. bei 56°) Flexner-Bacillen iv.
4. II. 1925: 1 Öse abgetötete ($^1/_2$ St. bei 56°) Flexner-Bacillen iv.
10. II. 1925: 1 ccm Lysin „K. Fl." iv.
18. II. 1925: 3 ccm Lysin „K. Fl." iv.
25. II. 1925: 5 ccm Lysin „K. Fl." iv.
6. III. 1925: 5 ccm Lysin „K. Fl." ip.
10. III. 1925: Kaninchen 975 wird durch Entbluten getötet.

Kaninchen 377.

10. II. 1925: $^1/_2$ ccm 24 St. alte Flexner-Bacillen-Bouillon iv.
18. II. 1925: 1 ccm 24 St. alte Flexner-Bacillen-Bouillon iv.
21. II. 1925: Kaninchen 377 wird durch Entbluten getötet.

Anmerkung: Die Flexner-Bacillen-Bouillon wurde vor der Injektion 1 Stunde auf 56° im Wasserbad erhitzt.

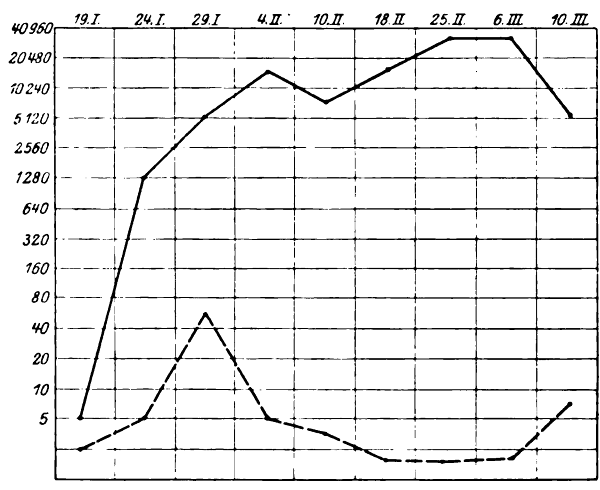


Abb. 5. Kaninchen 974.
——— Agglutinationstiter für Flexner-Bacillen. - - - - Agglutinationstiter für Typhusbacillen.

Bei allen 3 Kaninchen trat, wie aus den Kurven hervorgeht, nach der Vorbehandlung eine *lebhafte Agglutinationsbildung für Flexner-Bacillen ein, während sich Typhusagglutinine nur in bescheidenem Maße nachweisen ließen* (Gruppenagglutination?).

Interessant war nun, daß bei der weiteren Behandlung der Kaninchen 974 und 975 mit Lysinbouillon, im Gegensatz zu den nicht vorbehandelten Tieren 960 und 961, eine Typhusagglutininbildung *nicht*

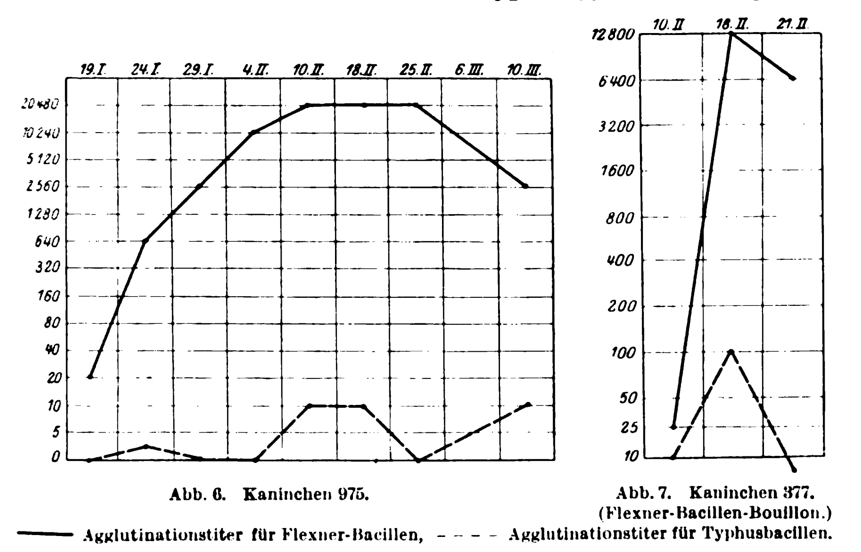


Abb. 6. Kaninchen 975.

Abb. 7. Kaninchen 377. (Flexner-Bacillen-Bouillon.)

——— Agglutinationstiter für Flexner-Bacillen, - - - - Agglutinationstiter für Typhusbacillen.

auftrat, wenngleich sich der Titer für die Flexner-Bacillen, wenigstens in dem einen Falle 974, noch steigerte.

Zum Schluß haben wir noch ein Tier mit 24 Stunden alten, durch Erhitzung auf 56° abgetöteten *H.-x 19*-Bouillonkulturen behandelt:

Kaninchen 351.

21. II. 1925	1/4 ccm H.-x 19-Bouillonkultur iv.
6. III. 1925 . . .	1/2 ,, ,, ,, ,,
17. III. 1925 . . .	1 ,, ,, ,, ,,
27. III. 1925 . . .	2 ,, ,, ,, ,,
5. IV. 1925	Kaninchen 351 wird durch Entbluten getötet;

Wie aus der beifolgenden Kurve 8 hervorgeht, bildete das Tier deutlich spezifische Agglutinine gegen x 19-Bacillen (Titer 1: 5000); in gewissem Grade traten aber auch Agglutinine gegen Typhus- und Flexner-Bacillen auf. Im Prinzip unterschied sich diese Agglutininbildung also nicht von der, welche wir mit x 19-Lysin erhielten.

Zusammenfassend geht aus diesen Immunisierungsversuchen hervor, daß das lytische Antigen in der Flexner-Bouillon verschieden ist von dem bakteriellen Agglutinogen, daß sich dagegen ein solcher Unter-

schied bei den Proteusbakterien *nicht* nachweisen ließ. Diese Befunde sprechen unseres Erachtens nicht für die Lebewesen-Theorie *d'Herelles*, sondern eher dafür, daß das lytische Antigen aus dem Bakterieneiweiß stammt, wie dies *Otto* und seine Mitarbeiter schon früher angenommen haben. Jedenfalls wäre wohl, wenn der „Bakteriophage" ein selbständiger Mikroorganismus wäre, zu erwarten gewesen, daß er nicht nur bei der Fortzüchtung mit Flexner-Bakterien, sondern auch bei der mit Proteus-Bakterien die gleichen Agglutinine bei der Immunisierung von Kaninchen bildete.

Dieser Befund veranlaßte uns, auch die Angaben von *Prausnitz* nachzuprüfen, der neuerdings zusammen mit *Firle* über Untersuchungen berichtet hat, deren Ergebnis für die belebte Natur des Bakteriophagen sprach. Er konnte nämlich durch längere Zeit fortgesetzte Passagen in antibakteriophagem Serum sowie in Phenol, Sublimat und Chloramin[1]) *gewisse Modifikationen des „Bakteriophagen" erzielen*, die gegenüber diesen Stoffen eine höhere Resistenz zeigten als die in reiner Bouillon fortgeführten Ausgangsstämme. Allerdings ist der Prozentsatz der so gefestigten Bakteriophagen in seinen Versuchen nur ein geringer; auch vermissen wir z. B. bei den Serumversuchen die Aufführung der Kontrollen mit normalem Serum. Immerhin haben uns die Resultate von *Prausnitz* und *Firle* veranlaßt, nochmals Versuche über *die Gewöhnung von Bakteriophagen an Desinfektionsmittel* aufzunehmen.

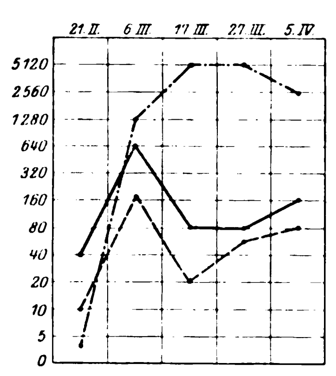


Abb. 8. Kaninchen 351. x 19-H.-Bouillon.
——— Agglutinationstiter für Flexner-Bacillen.
- - - - Agglutinationstiter für Typhusbacillen,
· · - Agglutinationstiter für H.-x 19-Bacillen.

Nachdem uns schon früher (vgl. *Otto* und *Munter*) der Nachweis der Gewöhnung von Bakteriophagen an antibakteriophages Serum nicht gelungen war, benutzten wir zu diesen Versuchen Phenol, Sublimat und Chloramin, ohne daß wir in einem Falle eine Gewöhnung des Bakteriophagen haben feststellen können. Herr Prof. *Prausnitz* hatte daraufhin auf unsere Bitte die Liebenswürdigkeit, uns den von ihm benutzten Bakteriophagen (Flexner 683) und einen Flexnerstamm zu überlassen. Mit diesem Lysin und dieser Kultur haben wir die Versuche von *Prausnitz* wiederholt. Zunächst einige Angaben über die Versuche mit unseren Lysinen.

---

[1]) *Nachtrag bei der Korrektur:* Neuerdings glaubt *Schuurmann*, eine solche Festigung auch gegen Chinosol erreicht zu haben.

Unsere Versuchsanordnung blieb in allen unseren Versuchen, die sich auf über 100 Einzeluntersuchungen erstreckten, stets die gleiche. Wir schildern sie im folgenden an einem Beispiel mit Pyocyaneuslysin. Bei allen Untersuchungen wurden gleichzeitig Festigungsversuche gegen Sublimat, Phenol und Chloramin vorgenommen. Die Resultate fielen bei allen 3 Chemikalien gleichsinnig aus.

Fallende Dosen Chloramin 1: 1000 (in 1 ccm) werden mit dem Pyocyaneus-Lysin (Verdünnung 1 : 100) — 1 ccm — 24 Stunden bei 37° gehalten. Das Gemisch wird im Plattenauftropfverfahren geprüft, nachdem zuvor die Wirksamkeit des Lysins, gleichfalls im Plattenverfahren, nach der bei uns üblichen Methode festgestellt ist.

I.

21. XI. 1924.
A. Titer des Lysins: 10^{-6}.
B. Resistenzversuch.

ccm Chloramin	Im Auftropfverfahren	Abimpfung von der Platte in Bouillon
0,001	0	Trübung
0,001 × $^1/_2$	0	„
0,001 × $^1/_4$	0	„
0,001 × $^1/_8$	0	„
0,001 × $^1/_{16}$	0	Klärung
0,001 × $^1/_{32}$	4	„
0,001 × $^1/_{64}$	4	„
0,001 × $^1/_{128}$	4	„
0,001 × $^1/_{256}$	4	„
Lysin-Kontrolle $^1/_{100}$	4	Klärung

Zeichenerklärung: 0 = ungehemmtes Wachstum. 1—4: verschieden starke Aufhebung des Wachstums; ±: taches vierges.

Ergebnis: Chloramin 0,001 × $^1/_{16}$ hemmte die Wirkung von 1 ccm Lysin $^1/_{100}$ im Plattenverfahren, während sich in den von diesen Platten abgeimpften Bouillonröhrchen noch Reste von Lysin nachweisen ließen.

Aus dem eben nicht mehr gehemmten Gemisch von 0,001 × $^1/_{32}$ Chloramin werden „Bakteriophagen" gewonnen, indem von dem Rande einzelner taches vierges lysinogene Keime in sterile Bouillon überimpft werden. Nach 2tägiger Bebrütung bei 37° wird die Bouillon filtriert und der Versuch wiederholt.

II.

25. XI. 1924.
A. Titer des Lysins: 10^{-6}.
B. Resistenzversuch.

ccm Chloramin	Im Auftropfverfahren	Abimpfung von der Platte in Bouillon
0,001	0	Trübung
0,001 × $^1/_2$	0	„
0,001 × $^1/_4$	0	„
0,001 × $^1/_8$	0	„
0,001 × $^1/_{16}$	0	„
0,001 × $^1/_{32}$	0	„
0,001 × $^1/_{64}$	± 9	Klärung
0,001 × $^1/_{128}$	2	„
Lysin-Kontrolle $^1/_{100}$	2	Klärung

Ergebnis: In dieser Versuchsreihe hemmt sogar Chloramin 0,001 × 1/32 die Lysinwirkung sowohl im Plattenauftropf- wie im Bouillonverfahren völlig. Erst bei der nächst schwächeren Verdünnung läßt sich die Lysinwirkung wieder nachweisen. Statt einer *Festigung gegen das Chemikal besteht also scheinbar eine Resistenzverminderung.* Die Lysinkontrolle aber ist in diesem Falle wesentlich schwächer ausgefallen als in der 1. Versuchsreihe; das zur Verwendung gelangte Lysin hatte sich also, trotz des gleichbleibenden Endtiters, so abgeschwächt, daß schon geringere Chemikaldosen hinreichten, um es zu vernichten.

13 mal hintereinander haben wir den Versuch in der gleichen Weise, wie angegeben, fortgeführt. Dabei wurden mitunter *geringe Resistenzabschwächungen oder auch geringe Resistenzsteigerungen beobachtet, die aber jedesmal bei Berücksichtigung der Kontrolle des Lysintiters sich als nur scheinbar aufklärten.* Die Schlußprüfung nahmen wir am 23. Januar 1925 vor, über die das nachfolgende Protokoll Aufschluß gibt.

XIII.

A. Titer des Lysins: 10^{-6}.

B. Resistenzversuch.

ccm Chloramin	Im Auftropfverfahren	Abimpfung von der Platte in Bouillon
0,001	0	Trübung
0,001 × 1/2	0	„
0,001 × 1/4	0	„
0,001 × 1/8	0	„
0,001 × 1/16	0	„
0,001 × 1/32	± 5	Klärung
0,001 × 1/64	2	„
0,001 × 1/128	4	„
Lysin-Kontrolle 1 : 100	4	Klärung

Endergebnis: Keine Steigerung der Resistenz des Lysins.

Diese Versuche wurden in der gleichen Art mit den verschiedensten Lysinen angestellt. *Stets ergaben sie ein ähnliches Resultat.* Eine Ausnahme machte nur das schon vordem erwähnte *Lysin Flexner,* das uns Herr Prof. *Prausnitz* überlassen hatte. *Hier trat im Laufe der Versuche eine Steigerung der „Resistenz" um das Vierfache ein,* ganz gleich, gegen welches Chemikal wir prüften. Diese Resistenz, die allerdings in den einzelnen Versuchen stark schwankte, war aber nur eine scheinbare und erklärte sich auf folgende Weise. Es zeigte sich, *daß der uns von Herrn Prof. Prausnitz zur Fortzüchtung des Lysins überlassene Flexner-Stamm an einzelnen Tagen, nicht immer, spontan Lysin bildete. Und nur an solchen Tagen war die Resistenz des Lysins gegenüber dem Chemikal erhöht.* Die Wirkung eines Lysins läßt sich ja leider nicht abstrakt feststellen, sondern kann nur an seiner Wirkung gegenüber empfindlichen Bakterien, die in diesem Falle selbst lysogen wirkten, erkannt werden. Lysogene Kulturen schwanken aber sehr in ihrer

Empfindlichkeit. Da die Resistenzveränderungen nur mit dieser Kultur auftraten, so müssen wir unsere Versuchsresultate und damit auch die von *Prausnitz* und *Firle* auf die Interferenz dieses neuen Faktors und nicht auf eine Änderung in der Chemoresistenz des Lysins zurückführen. Bestärkt wurden wir in unserer Auffassung durch die bis dahin erhaltenen Ergebnisse, daß bei Verwendung *nicht lysogener* Keime, wie in den ersten Versuchen, sich eine Festigung des Lysins gegenüber den Chemikalien nicht nachweisen ließ. Möglich wäre es auch, daß unter dem Einfluß der Chemikalien die Bakterien sich in ihrer Chemoresistenz ändern und daß damit auch die von ihnen stammenden Lysine, welche nach unserer Ansicht Teilchen dieser Bakterien sind, gegen das Chemikal gefestigter werden.

Aus *dem 2. Teil unserer Untersuchungen ergibt* sich jedenfalls, daß die von *Prausnitz* und *Firle* beobachteten Resistenzveränderungen *nur bei Verwendung von spontan lysinbildenden Kulturen vorkommen*. Sie können daher unseres Erachtens nicht so ohne weiteres als Beweis für die belebte Natur des Bakteriophagen herangezogen werden.

(Aus dem Institut „Robert Koch".)

Beiträge zur Methodik der Desinfektionsmittelprüfung.

III. Mitteilung.

Die Prüfung des Desinfektionserfolges durch Kultur und Tierversuch.

Von

Prof. B. Lange,

Abteilungsleiter am Institut.

Zweifel an der praktischen Brauchbarkeit der Desinfektionsmittelprüfung unter Anwendung des Kulturverfahrens haben schon seit langer Zeit dazu geführt, die Lebensfähigkeit der desinfizierten Keime auch durch Verimpfung auf Tiere festzustellen. So hat z. B. schon *Robert Koch* Seidenfäden mit Milzbrandsporen nach der Sublimatdesinfektion auf Tiere verimpft. Er konnte dabei nachweisen, daß die Milzbrandsporen noch lebensfähig und virulent waren, trotzdem der Kulturversuch mit entsprechenden Konzentrationen des Mittels und Einwirkungszeiten negativ ausfiel.

Nun hat man gerade beim Sublimat, bei dessen Prüfung bekanntlich sehr stark voneinander abweichende Ergebnisse erzielt worden sind, vielfach den Versuch wiederholt, die Ergebnisse der künstlichen Kultur mit dem Erfolg der Tierimpfung zu vergleichen. Man ist hierbei nicht immer zu denselben Resultaten gelangt. So hat *v. Behring* die Ansicht vertreten, daß bei der Desinfektion pathogener Keime dem Stadium der Abtötung ein Stadium der Virulenzabschwächung vorausgehe und daß dementsprechend häufig die Vermehrungsfähigkeit solcher Bakterien in künstlicher Kultur länger erhalten bleibe als die Vermehrungsfähigkeit im Tierkörper. *Geppert* behauptete dagegen auf Grund seiner Versuche, das Tierexperiment sei zum Nachweis der noch erhaltenen bzw. aufgehobenen Lebensfähigkeit der sublimatdesinfizierten Keime (z. B. von Milzbrandsporen) ein feineres Reagens als das Kulturverfahren, er schränkt allerdings später diese Behauptung ein, indem er zugibt, daß manchmal die Sublimatschädigung auch die Virulenz der Keime aufheben könne, ohne ihre Vermehrungsfähigkeit in vitro zu beeinflussen.

Später haben *Ottolenghi*, *Croner* und *Naumann*, *Steiger* und *Döll*, *Abt*, *Gegenbauer*, *Müller* u. a. durch Tierversuche die Infektiosität von Milzbrandsporen festgestellt, welche einer mehr oder weniger langen Subli-

matwirkung ausgesetzt und zum Teil durch Entgiftungsmethoden vom Desinfiziens wieder befreit waren. Die Ergebnisse der in dieser Richtung mit Sublimat und Milzbrandsporen angestellten Versuche lauten ziemlich übereinstimmend dahin, daß vielfach bei Tierimpfung die desinfizierten Keime noch virulent waren, während sie, ohne vorherige Entgiftungsmethoden auf künstliche Kulturen verbracht, nicht mehr angingen. Bei ausgiebiger Neutralisation des Sublimats gab aber in der Regel die Kultur ein feineres Reagens für die Lebensfähigkeit der Keime ab. Neuerdings hat *Reichenbach* wieder auf die Bedeutung des Tierversuchs für die Frage der Desinfektionsprüfung hingewiesen, und *Hahn* hat mit *Müller* und *Rodewald* diese Frage auf breiterer Basis experimentell zu lösen versucht.

Auch gelegentlich *chemotherapeutischer* Studien hat man hier und da das kulturelle Wachstum und die Infektiosität pathogener Mikroorganismen nach Einwirkung bestimmter Mittel miteinander verglichen. Zum Beispiel konnten *Morgenroth* und *Tugendreich* feststellen, daß bei der Desinfektion von Streptokokken durch Chinin der Tierversuch noch bei Konzentrationen des Mittels und Einwirkungszeiten positiv ausfiel, wo die kulturelle Prüfung ein negatives Ergebnis hatte. Umgekehrt war bei der Prüfung des Isoamylhydrocuprein das Kulturverfahren empfindlicher als der Tierversuch.

Nun läßt sich aus allen bisherigen Untersuchungen, die einen Vergleich der Vermehrungsfähigkeit desinfizierter Bakterien in vitro und in vivo zum Gegenstand haben, ein endgültiges Urteil insofern nicht gewinnen, als *einzelne für die Beurteilung der Frage wesentliche Punkte in ihnen gar nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt* worden sind. Erst in einer neueren Arbeit von *Nakamura* über Trypaflavinwirkung in vitro und in vivo, die, wie ich schon hier bemerken möchte, in ihren Resultaten mit denjenigen meiner eigenen Untersuchungen im wesentlichen übereinstimmt, sind die nachfolgend erläuterten Gesichtspunkte wenigstens teilweise beachtet worden.

Wenn wir ein sicheres Urteil über die vorliegende Frage gewinnen wollen, müssen wir *die gleichen Mengen* der desinfizierten Keime einerseits auf künstliche Kultur, andererseits in den Tierkörper verimpfen. Versuche, in denen die quantitativen Verhältnisse nicht genau berücksichtigt sind, haben nur einen bedingten Wert. Ferner muß in jedem Versuch *die Größe der Keimeinsaat genau ermittelt* werden, eine Forderung, die besonders von *Reichenbach* betont worden ist mit Rücksicht auf die recht erheblichen Verschiedenheiten der Versuchsergebnisse bei großer und kleiner Keimeinsaat. Auch die Vermehrungsfähigkeit der benutzten Kultur *vor* der Einwirkung des Desinfiziens, und zwar *ihre Virulenz* und *ihr Verhalten auf den zur Nachkultur angewandten Nährböden*, ist *in jedem einzelnen Versuch* zu kontrollieren. Es kommt hierbei vor allem auf die Feststellung an, *daß die Bakterien, welche der Desinfektion ausgesetzt werden sollen, sowohl noch in kleinsten Mengen* ($^1/_{100\,000\,000}$—$^1/_{1\,000\,000\,000}$ ccm Bouillonkultur) *in Kultur auswachsen als auch zu infizieren vermögen.* Am besten eignen sich also zu derartigen Prüfungen Bak-

terienarten bzw. Stämme, die einerseits auf den gebräuchlichen Nährböden gut wachsen, andererseits auch eine maximale Virulenz den üblichen Versuchstieren gegenüber aufweisen. Mit Recht haben *Müller* und *Rodewald* ihre Prüfungen an Mäusen und Septicämieerregern vorgenommen, die für die Maus hohe Virulenz besitzen. Die Benutzung nicht maximal virulenter Kulturen kann ebenso wie die Verwendung nichtoptimaler Nährböden oder von schlecht wachsenden Bakterienstämmen zu irrtümlichen Schlußfolgerungen führen.

Endlich dürfen in die Versuchsanordnung nicht Momente eingeführt werden, die sich von den Bedingungen der Praxis allzu weit entfernen.

Sehr große Keimeinsaaten pro Kubikzentimeter mögen unter gewissen Umständen, z. B. wenn man durch Auswaschen die Bakterien vom Desinfiziens befreien will, nicht zu vermeiden sein. Dort, wo es sich, wie in den nachstehenden Versuchen, lediglich um Gewinnung von *Vergleichswerten* handelt, kann durch eine derartige Versuchsanordnung auch kaum Schaden angerichtet werden. Man muß sich aber immer der damit gegebenen Versuchsfehler bewußt bleiben und sich hüten, die Ergebnisse, wie dies bei Sublimatuntersuchungen vielfach geschehen ist, kritiklos auf die Praxis zu übertragen. Im allgemeinen wird es sich aber auch für solche Versuche empfehlen, einerseits über eine Einsaat von 1 Milliarde Keimen pro 1 ccm nicht hinauszugehen, andererseits, *wenn irgend möglich, durch Versuche mit kleiner Einsaat die Ergebnisse zu ergänzen.*

Weiterhin scheint mir auch das *wiederholte Auswaschen* großer Keimmengen *in Wasser*, wie es z. B. *Rodewald* angewandt hat, sich viel zu weit von den Bedingungen der Praxis zu entfernen. Keineswegs ist das Auswaschen, wie man vielfach anzunehmen scheint, *indifferent* für die meisten Keimarten. Es finden vielmehr hierdurch Schädigungen der Bakterien statt, die den Vorgang in ganz unberechenbarer Weise komplizieren (vgl. Besprechung der Versuche Tab. 4).

Es ist ja überhaupt sehr zweifelhaft, ob wir mit Rücksicht auf die Verhältnisse der Praxis bei der Desinfektionsmittelprüfung im Laboratorium berechtigt sind, vor der Übertragung der desinfizierten Keime in die Kultur bzw. vor ihrer Verimpfung auf den Tierkörper neben der Beseitigung des überschüssigen Desinfiziens noch eine Befreiung der Bakterien *von dem durch sie adsorbierten Desinfiziens* vorzunehmen. In der Praxis wird nach beendeter Desinfektion zwar das Desinfektionsmittel größtenteils wieder entfernt bzw. die Wirkung desselben hört aus anderen Gründen auf, aber abgesehen von einer Reihe von Momenten, welche die Infektionsgelegenheit mit den desinfizierten Keimen vermindern[1]) und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, haftet *das von den Keimen adsorbierte Desinfiziens den Bakterien in der Regel noch weiterhin an.* Immerhin sind Bedingungen denkbar, die zu einer wenigstens teilweisen Entfernung auch des adsorbierten Desinfiziens führen, z. B. wenn die Keime nach der Desinfektion mit Sublimat in den menschlichen oder tierischen Darm, in Dunggruben, Abwässer usw. hineingelangen. In solchen, gewiß nicht seltenen Fällen dürfte es sich aber kaum jemals um eine Entgiftung im Sinne des Experiments handeln, bei dem ein voller Erfolg bekanntlich nur zu erwarten ist, wenn eine ganz bestimmte Versuchsanordnung innegehalten wird. Ob eine Entgiftung „andersinfizierter" Keime im menschlichen oder tierischen Darm und damit verbunden eine Wiederbelebung auch der Virulenz möglich ist und in welchem Umfange, darüber müßten uns erst Tierexperimente eine Aufklärung schaffen. Es sei bemerkt, daß meine eigenen Versuche an Mäusen keine Stütze für die Annahme ergeben haben, daß eine Entgiftung desinfizierter Bakterien im Darm praktisch eine Rolle spielt.

---

[1]) Vgl. *B. Lange*, I. Mitteilung **100**, 249.

Den soeben erläuterten Gesichtspunkten habe ich in meinen eigenen Versuchen nach Möglichkeit Rechnung getragen.

Es wurden nur höchstvirulente, zugleich auf den gebräuchlichen Nährböden gut wachsende Septicämieerreger verwandt, nämlich Mäusetyphusbacillen, Streptokokken und Milzbrandsporen, als Versuchstier die Maus. Virulenz und Vermehrungsfähigkeit der Bakterien wurde in jedem Versuch durch die Verdünnungsmethode besonders ermittelt. Als Beispiele für Desinfektionsmittel dienten mir das Sublimat, das Kresol (Kresolum crudum) und Trypaflavin. Während die beiden erstgenannten Mittel als Desinfizientien in der chirurgischen Praxis und bei der Seuchenbekämpfung vielfach Anwendung finden, ist das letztgenannte Mittel ein chemotherapeutisches. Seine Wirksamkeit kann nicht ohne weiteres aus Reagensglasversuchen geschlossen werden, aber die Art der Wirkung läßt sich doch bis zu gewissem Grade aus Versuchen in vitro wie den nachfolgenden erklären.

Die dem Desinfiziens ausgesetzte Bakterienmenge wurde in jedem Versuch so genau wie möglich ermittelt. Aus dem Bakteriendesinfiziensgemisch oder aus der vom Desinfiziens ganz oder teilweise befreiten Bakterienmasse wurden gleich große abgestufte Mengen einerseits auf künstliche Kultur, andererseits auf den Tierkörper übertragen. Die Verdünnungen der desinfizierten Keimmenge wie auch der Kontrollen wurden in der Regel so hergestellt, daß 1 Öse bzw. 1 ccm der Kultur auf das erste, $^1/_{10}$ Öse bzw. ccm auf das zweite, $^1/_{100}$ auf das dritte Röhrchen entfielen, und zwar in einer Gesamtflüssigkeitsmenge von 5–10 ccm. Mit der Menge der ausgesäten Keime nehmen die Chancen, eine positive Kultur zu bekommen, ab. Andererseits wird aber, je mehr das in die Nachkultur übertragene bzw. an den Keimen adsorbierte Desinfiziens verdünnt wird, die entwicklungshemmende, oft noch von geringsten Spuren des Desinfiziens ausgehende Wirkung seitens des in die Kultur übertragenen Desinfektionsmittels verringert und damit die Aussicht, daß noch lebensfähige Keime zur Vermehrung gelangen, verbessert. Hierdurch sind Bedingungen gegeben, die für das Auskeimen in der Nachkultur — besonders bei stark entwicklungshemmenden Mitteln — günstiger sind, als dies bei der üblichen Laboratoriumsprüfung von Desinfizientien nach der Suspensionsmethode im allgemeinen der Fall ist. Denn hier wird meist auf Verdünnungen der Aussaat in der Nachkultur verzichtet. Bei der Wiedergabe meiner Versuche habe ich diesem Sachverhalt Rechnung getragen.

Von einer „Entgiftung" der Keime nach beendeter Desinfektion habe ich meist abgesehen und da, wo wenigstens eine teilweise Entfernung des Desinfiziens notwendig erschien, mich mit einem einmaligen Auswaschen der desinfizierten Keime mit Wasser oder Kochsalzlösung begnügt.

Die Verimpfung der Keime auf Mäuse nach beendeter Desinfektion geschah in der Hauptsache intraperitoneal oder subcutan. Diese Art der Verimpfung gibt, wie *Müller* mit Recht hervorgehoben hat, allein ein Urteil darüber, *ob noch lebensfähige und virulente Keime nach der Desinfektion vorhanden* sind. Sie entspricht aber nicht den natürlichen Verhältnissen der Infektion, soweit die Seuchenbekämpfung in Frage kommt. Ich habe deshalb in den Experimenten mit Mäusetyphus neben der parenteralen die *orale* Infektion angewandt.

Die angestellten Versuche sind in einer Reihe von Tabellen, und zwar gekürzt, wiedergegeben. Beim Kulturverfahren oder im Tierversuch beobachtete Unregelmäßigkeiten sind stets angeführt worden.

I. Versuche mit Sublimat und Mäusetyphusbacillen, Milzbrandsporen und Streptokokken.

a) Mäusetyphusbacillen.

Als Konzentrationen wurden hauptsächlich sehr schwache, und zwar Lösungen reinen Sublimats $^{n}/_{1000}$ bis $^{n}/_{2000}$ benutzt[1]), weil bei dieser Verdünnung des Mittels und den gewählten Einwirkungszeiten noch mit einem Auskeimen der Mäusetyphusbacillen nach der Desinfektion in Bouillon auch ohne Anwendung chemischer Neutralisationsmittel gerechnet werden konnte.

Sehr kurze Einwirkungszeiten des Sublimats konnten leider nicht ausreichend geprüft werden, da wegen der Giftigkeit des Mittels für die Maus die Tierimpfung wenigstens mit größeren Keimmengen nicht ohne vorheriges Auswaschen der Keime vorgenommen werden konnte, zur Gewinnung eines Sediments andererseits ein $^{1}/_{2}$stündiges Zentrifugieren des Bakterien-Desinfiziensgemisches erforderlich war. Ein Auffüllen dieses in kleinen Portionen angesetzten Gemisches mit größerer Menge Wasser oder Kochsalzlösung nach dem Vorgang von *Rodewald* schien mir nicht zweckmäßig, da hierdurch eine Unterbrechung der Desinfektion nicht erreicht und die Beurteilung der wirksamen Konzentration und Zeit erschwert wird.

Die von Agarkulturen hergestellte Mäusetyphusbacillen-Aufschwemmung wurde zu gleichen Teilen einerseits — meist in mehreren Proben — mit einer bestimmten Menge des Desinfiziens versetzt, so daß in der Bakterien-Desinfiziensmischung, deren Gesamtmenge in der Regel 10 ccm betrug, das Sublimat die für die einzelnen Versuche unten angegebenen Konzentrationen erreichte, andererseits mit einer entsprechenden Menge Kochsalzlösung (Kontrolle).

Kontrolle und Sublimatröhrchen wurden nach einer bestimmten Zeit $^{1}/_{2}$ Stunde zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgegossen und zu dem ursprünglichen Volumen Wasser bzw. Kochsalzlösung aufgefüllt. In 2 Versuchen fand bereits aus diesen Aufschwemmungen eine Verimpfung auf Nährböden und auf die Maus in abgestuften Mengen statt, in den übrigen wurden die Gemische nochmals $^{1}/_{2}$ Stunde zentrifugiert und das Sediment abermals mit frischem Wasser oder Kochsalzlösung zu dem ursprünglichen Volumen aufgefüllt. Einigemal wurde nicht 1 mal, sondern 4 mal gewaschen. Die Kontrolle wurde in gleicher Weise zentrifugiert und gewaschen wie die Sublimatbakteriengemische. Durch das Waschen geht immer ein Teil der Bakterien verloren; dieser Anteil beträgt ca. 10

[1]) Die Normallösung ist = 13,57%, eine $^{n}/_{10}$-Lösung also = 1,357%, eine $^{n}/_{1000}$ = 0,1357‰. Die in der Desinfektionspraxis übliche 1—2 promill. Lösung ist also wesentlich (etwa 8—16 mal) stärker als die in den Versuchen benutzten Konzentrationen!

bis 25%, spielt also bei den großen verwandten Keimmengen von vielen Millionen keine beachtenswerte Rolle. Es kann daher die für die Kontrolle nach dem Waschen ermittelte Keimzahl pro 1 ccm als *Einsaatmenge* angesehen werden. Mit Ausnahme von 2 Versuchen wurden 1—2 Proben des Sublimatbakteriengemisches nach dem Waschen in den gebräuchlichen Konzentrationen mit Schwefelwasserstoffwasser oder Schwefelammonium versetzt, nach 15 Minuten zu 10 ccm des Gemisches 10 ccm Rinderserum hinzugefügt, nach weiteren 30 Minuten aus den neutralisierten Proben in abgestuften Mengen auf Kultur und einigemal auch auf die Maus verimpft.

Bei der Beurteilung der in der nachfolgenden Tab. 1 wie auch der in den späteren Tabellen wiedergegebenen Ergebnisse sind *die quantitativen Verhältnisse* in jedem einzelnen Versuch zu berücksichtigen, im besonderen auch die Virulenz der zum Versuch benutzten Erreger und bei den Sublimatversuchen der durch das Neutralisierungsverfahren ermittelte Anteil der eingesäten Keimmenge, welche die Desinfektion *überlebt.* Eine Abschwächung der Virulenz oder Veränderung des kulturellen Verhaltens der Keime wird, wie die Versuche zeigen, durch *einmaliges* Auswaschen allein anscheinend nicht herbeigeführt.

Die Ergebnisse sind kurz folgende: In den beiden Versuchen 5 B_2 und 6 B, in denen die Verimpfung aus dem Sublimatbakteriengemisch direkt vorgenommen wurde, fiel einmal (Versuch 5) Kultur und Tierversuch negativ aus, im Versuch 6 war Kultur und Tierversuch positiv, dabei die Vermehrungsfähigkit der Keime in gleichem Grade in vitro wie in vivo herabgesetzt, denn der Erfolg der oralen Infektion = 50% tödliche Infektion (4 : 2) entspricht etwa der durch das Kulturverfahren ohne Neutralisation als entwicklungsfähig nachgewiesenen Keimmenge ($^1/_{10\,000}$ Öse).

Bei einmaligem Waschen ohne Neutralisation erwies sich das Kulturverfahren als negativ und der Tierversuch gleichfalls negativ in den Versuchen 1 (B), 2 (C) und 5 (B_1). Die Kultur war positiv bei negativem Tierversuch in dem Versuch 3 (B). Annähernd in gleichem Grade in vitro und in vivo beeinträchtigt war die Vermehrungsfähigkeit der Keime in den Versuchen 2 B, 4 B, 7 B und 8 B. In den Versuchen 2 B und 7 B wäre die Kultur *negativ* ausgefallen, wenn lediglich eine Öse auf ein Bouillonröhrchen à 10 ccm ausgesät worden wäre (vgl. die Anm. zur Tabelle). Negative Kultur trotz des Verdünnungsverfahrens bei positivem Tierversuch wurde nur in den Versuchen 9 und 10 erhalten, in denen ein viermaliges Auswaschen, dabei längeres Verweilen der Keime nach der Desinfektion in Wasser, stattfand. Der Tod dieser infizierten Tiere trat aber auffallend spät ein.

Bei Anwendung des Neutralisationsverfahrens fiel die Kultur positiv, der Tierversuch negativ aus in den Versuchen 1 (C), 2 (D) und 11. In den Versuchen 5, 6 und 7 zeigten sich die nach der Desinfektion mit Neutralisationsmitteln behandelten Mäusetyphusbacillen nicht nur in Kultur noch vermehrungsfähig, sondern auch noch infektiös. Die Infektiosität war aber nach dem Ausfall der Fütterungsexperimente (Versuch 6 und 7) augenscheinlich herabgesetzt.

Tabelle 1. *Prüfung der Desinfektionswirkung von Sublimat auf Mäusetyphusbacillen durch Kultur und Tierversuch.*

Nr.	$HgCl_2$-Konzentration	Desinfektionsdauer	Probe	Behandlung der Keime nach der Desinfektion	Kultur: Welche kleinste Menge der Einsaat kommt bei Aussaat in Bouillon noch zur Vermehrung?	Kultur: Verhältnis dieser Menge zu derjenigen der Kontrolle	Tierimpfung: intraperitoneal	Tierimpfung: per os
1	·	·	A (Kontr.)	1 mal gew. mit NaCl-Lösung	1 : 1 Ma	·	$^1/_{10}$ Mi †11, $^1/_{100}$ Mi lebt	1 Öse 2 : 2, $^1/_{1000}$ 6 : 3
	n/2000	$1^1/_2$ Std.	B		0	0	$^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt, $^1/_{1000}$ lebt	1 Öse 4 : 0
		$1^1/_2$ "	C	1 mal gew. mit NaCl-Lösung, neutr. $(NH_4)_2S$	1 : 100 Mi	$^1/_{10}$	·	$^1/_{100}$ 4 : 0
		24 "	D		1 : 10 Mi	$^1/_{100}$	·	·
2	·	·	A (Kontr.)	1 mal gew. mit NaCl-Lösung	1 : 1 Ma	·	$^1/_{100}$ Mi †4 →	·
	n/2000	40 Min.	B		1 : 100	$^1/_{10}$ Mi	$^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt, $^1/_{1000}$ lebt	·
		1 Std.	C		0	0	$^1/_{10}$ " $^1/_{100}$ " $^1/_{1000}$ "	·
		3 "	D	1 mal gew., neutr. mit $(NH_4)_2S$	1 : 10 Mi	$^1/_{100}$	$^1/_{10}$ " $^1/_{100}$ " $^1/_{10000}$ "	·
3	·	·	A (Kontr.)	1 mal gew. mit Leitungswasser	1 : 1 Ma	·	$^1/_{100000}$ †9 →	·
	n/2000	50 Min.	B		1 : 1 Mi	$^1/_{1000}$	$^1/_{10}$ 2 : 0, $^1/_{100}$ 1 : 0	·
		50 "	C	1 mal gew. mit Leitungswasser, neutr. mit $(NH_4)_2S$	1 : 100 Mi	$^1/_{10}$	·	·
		24 Std.	D		1 : 100 Mi	$^1/_{10}$	·	·
4	·	·	A (Kontr.)	1 mal gew. mit Leitungswasser	1 : 1 Ma	·	$^1/_{100}$ Mi †5 →	·
	n/2000	50 Min.	B		1 : 10	$^1/_{100}$ Mi	5 Ösen †1, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt	·
		50 "	C	1 mal gew. mit Leitungswasser, neutr. mit $(NH_4)_2S$	1 : 10 Mi	$^1/_{100}$	·	·
		24 Std.	D		1 : 100000	$^1/_{10000}$	·	·
5	·	·	A (Kontr.)	1 mal gew. mit Leitungswasser	1 : 1 Ma	·	$^1/_{10}$ Mi †3, $^1/_1$ Ma †4, $^1/_{10}$ Ma lebt	·
	n/1000	45 Min.	B_1		0	0	1 Öse lebt, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ u. $^1/_{1000}$ lebt	·
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	0	[illegible]	·
		[illegible]	[illegible]	1 mal gew., neutr. mit [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

		15 „	C	neutralisiert mit H_2S	1 : 10 Ma	$^1/_1$	$^1/_{2000}$ †$_3$, $^1/_{20000}$ †$_6$, $^1/_{200000}$ †$_6$ →	$^1/_{20}$ 4 : 3, $^1/_{100}$ 6 : 0
7	.	.	A (Kontr.)	1 mal gew. mit Leitungswasser	1 : 10 Ma	.	$^1/_{100\,Mi}$ †$_4$ →	$^1/_5$ 2 : 2, $^1/_{1000}$ 6 : 5
	$^n/_{1000}$	45 Min.	B		1 : 1000	$^1/_{10\,Mi}$	$^1/_5$ †$_4$, $^1/_{10}$ †$_4$, $^1/_{100}$ 2 : 2 (†$_4$) →	$^1/_5$ 6 : 1
		45 „	C	1 mal gew. mit Leitungswasser, neutr. mit H_2S	1 : 10 Mi	$^1/_{1000}$	$^1/_{50}$ 2 : 2 (†$_4$) →	$^1/_{50}$ 2 : 0
		48 Std.	D		1 : 1000	$^1/_{10\,Mi}$	$^1/_1$ †$_4$ →	.
8	.	.	A (Kontr.)	1 mal gew. mit Leitungswasser	1 : 1 Ma	.	.	$^1/_{10}$ 2 : 1, $^1/_{1000}$ 4 : 0, $^1/_{100\,000}$ 4 : 1
	$^n/_{1000}$	50 Min.	B		1 : 10	$^1/_{100\,Mi}$	.	$^1/_{10}$ 5 : 0
		50 „	C	1 mal gew., neutr. mit H_2S	1 : 100000	$^1/_{10\,000}$	.	.
9	.	.	A (Kontr.)	4 mal mit Leitungsw. gew., zwischen dem 3. u. 4. Mal 24 Std. bei 18° aufbewahrt	1 : 10 Mi	.	$^1/_{10\,Mi}$ †$_{10}$ →	.
	$^n/_{500}$	1 Std.	B		0	0	$^1/_{10}$ †$_{25}$, $^1/_{100}$ †$_{40}$, $^1/_{1000}$ †$_{45}$ →	.
10	.	.	A (Kontr.)	4 mal mit Leitungsw. gew., zwischen dem 3. u. 4. Mal 24 Std. bei 18° aufbewahrt	1 : 10 Mi	.	$^1/_{10\,Mi}$ †$_{17}$ →	.
	$^n/_{500}$	1 Std.	B		0	0	$^1/_{10}$ †$_{17}$, $^1/_{100}$ †$_{32}$, $^1/_{1000}$ †$_{26}$ →	.
11	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 1 Ma	.	$^1/_{1\,Ma}$ †$_8$	.
	$^n/_{10}$	2 Std.	B	1 mal gew. mit Leitungswasser, neutralisiert mit $(NH_4)_2S$	1 : 100	$^1/_{10\,Mi}$	$^1/_{10}$ lebt	1 Öse 4 : 0

Bemerkungen. 1 : 1 Mi = 1 : 1 Million; 1 : 1 Ma = 1 : 1 Milliarde.

→ bedeutet: Grenze nicht erreicht.

Tierimpfung 2 : 2 = zwei Tiere geimpft, beide gestorben.

Dosierung in Ösen 24 stündiger Schrägagarkultur.

Bei der angegebenen Desinfektionsdauer ist die Zeit von 30 Min. mit einbegriffen, während welcher das Sublimatbakteriengemisch zentrifugiert wurde. Ein gleiches gilt für die in allen anderen Tabellen angegebene Desinfektionsdauer.

In Versuch 3 wurde die Tierimpfung nicht, wie in den übrigen Versuchen, intraperitoneal, sondern subcutan vorgenommen.

In den Versuchen 2 und 7 (Probe B) fiel die kulturelle Prüfung insofern unregelmäßig aus, als die Röhrchen mit 1 Öse und $^1/_{10}$ Öse (Versuch 2 B) und 1 Öse, $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ Öse (Versuch 7 B) steril blieben.

Übersichtstabelle zu Tabelle 1. *Wirkung von Sublimat auf Mäusetyphus.*

a) Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziens-Gemisch direkt.

Versuch Nr.	Konzentration des Sublimats	Einwirkungszeit	Von den Keimen der Einsaat pro 1 ccm als lebend nachgewiesen: Durch Kultur	Durch Tierversuch: intraperitoneal	Durch Tierversuch: per os
5 B_2	n/1000	15 Min.	0	0	·
6 B	n/1000	15 „	1000000	·	ca. 1000—1000000
b) Aussaat nach einmaligem Waschen.					
2 B	n/2000	40 Min.	100 (unregelm.)	0	·
3 B	n/2000	50 „	1000	0	·
4 B	n/2000	50 „	10	1 Keim in 5 Ösen (†$_1$)	·
2 C	n/2000	1 Std.	0	0	·
1 B	n/2000	1½ „	0	0	0
5 B_1	n/1000	45 Min.	0	0	·
7 B	n/1000	45 „	1000 (unregelm.)	100 (†$_4$)	Zahl unbestimmt
8 B	n/1000	50 „	10	·	0
c) Aussaat nach mehrmaligem Waschen ohne Neutralisation.					
9 B	n/500	1 Std.	0	1000 (†$_{45}$) →	·
10 B	n/500	1 „	0	1000 (†$_{26}$) →	·
d) Aussaat nach Neutralisation.					
1 C	n/2000	1½ Std.	100000000	·	0
2 D	n/2000	3 „	10000000	0	·
1 D	n/2000	24 „	10000000	·	·
6 C	n/1000	15 Min.	10000000000	200000 (†$_5$) →	Zahl unbestimmt
5 C	n/1000	45 „	1000000000	100000 (†$_{11}$) →	·
7 C	n/1000	45 „	10000000	50 (†$_4$) →	0
7 D	n/1000	48 Std.	1000	2 (†$_4$) →	·
11 B	n/10	2 „	100	0	0

Während bei der Verimpfung auf Mäuse nach einmaligem Auswaschen der Bacillen oder gar ohne vorheriges Waschen mit der Übertragung geringer Sublimatmengen auf den tierischen Körper zu rechnen ist, und die geringere Wirkung derart „andesinfizierter“ Keime im Tierversuch möglicherweise mit einer starken Nachwirkung des mitübertragenen Desinfiziens zusammenhängt, ist die Abschwächung der pathogenen Wirkung mehrfach gewaschener oder mit Sulfiden behandelter Mäusetyphusbacillen kaum anders als durch die Annahme einer Virulenzschädigung der Keime infolge der Desinfektion zu erklären. Dafür spricht u. a. auch die Tatsache, daß die gleichen Beobachtungen an *hitzegeschädigten* Keimen (II. Mitteilung) gemacht wurden.

Ob das Überleben der Tiere, welche mit desinfizierten, aber durch den Parallelversuch in vitro als lebensfähig nachgewiesenen Keimen geimpft waren, in allen Fällen auf eine Abtötung dieser Keime im Tierkörper zurückzuführen ist, kann mit Sicherheit weder für diese noch für die später mitzuteilenden Versuche entschieden werden. Nach den Beobachtungen von *Topley*, *Webster* u. a. über latente Infektionen mit Mäusetyphus und von *Reinhardt* und *Schiemann* über latente

Infektionen in chemotherapeutischen Versuchen mit Streptokokken, Pneumokokken, Hühnercholera muß mit solchen Infektionen auch in meinen Versuchen gerechnet werden. Auffällig ist ja die lange Inkubationszeit bei einigen mit Erfolg geimpften Mäusen (Tab. 1). Dafür, daß aber die überlebenden Tiere in meinen Versuchen *häufiger* eine latente Infektion erworben haben, konnte ich Anhaltspunkte nicht gewinnen. In diesen wie in sämtlichen anderen noch mitzuteilenden Versuchen wurden die die Impfung überlebenden Mäuse nach 2—3 Monaten getötet und ihre Organe kulturell, teilweise sogar durch Weiterverimpfung auf andere Mäuse untersucht. In keinem Falle konnten im Blut und in der Milz die Erreger nachgewiesen werden.

Sollten aber entgegen meiner Annahme latente Infektionen in meinen Experimenten eine größere Rolle spielen, schon die Tatsache, daß es überhaupt zu einem so milden Infektionsverlauf kommt, würde eine erhebliche Virulenzabschwächung der sonst so hochinfektiösen Keime infolge der Desinfektion beweisen.

Es seien hier noch kurz drei Versuche erwähnt, in denen das Sediment des Desinfiziens-Bakteriengemisches (ca. 2 Ösen) nach Einwirkung einer $^{n}/_{500}$-Sublimatlösung während 30 Min. auf 2—5 Liter steriles Leitungswasser verimpft und 2 Tage bei Zimmertemperatur belassen wurde. Am dritten Tage wurde dem Wasser Serum zugesetzt (0,1%) und die beimpfte Wassermenge, auf einzelne Kolben à 200 ccm verteilt, zweimal 24 Stunden bei 37° gehalten, danach Aussaaten auf Agar und Bouillon vorgenommen. In keinem Versuch konnte eine Vermehrung der eingesäten Mäusetyphusbacillen nachgewiesen werden. Auch wiederholte Verfütterung solcher Proben nach der Bebrütung bei 37° an Mäuse hatte ein negatives Ergebnis.

Es gab also ohne Anwendung des Neutralisationsverfahrens *nach einmaligem Auswaschen* vielfach die Kultur positive Resultate, während die Verimpfung auf Tiere negativ ausfiel. In den Versuchen mit *mehrmaligem Auswaschen* erwies sich der Tierversuch dem Kulturverfahren überlegen. Hier liegen aber Bedingungen vor, die in der Praxis so gut wie niemals verwirklicht sind. Lediglich die starke Verdünnung der Keime nach der Sublimatdesinfektion mit Wasser, ein Geschehnis, das in der Praxis öfter vorkommen dürfte, vermochte die aufgehobene Vermehrungsfähigkeit der Mäusetyphusbacillen weder in vitro noch in vivo wiederherzustellen.

Durch die *Neutralisation* wurde die Entwicklungsfähigkeit der desinfizierten Keime in Kultur zum größen Teil wiederhergestellt, ihre Infektiosität aber nur in geringem Grade.

Es soll nun kurz auf die *absoluten Werte für die Aufhebung der Entwicklungsfähigkeit* eingegangen werden, welche bei Anwendung der verschiedenen Prüfungsmethoden gewonnen wurden.

Bei Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziensgemisch direkt fand sich die Vermehrungsfähigkeit der Mäusetyphusbacillen sowohl in vitro wie

in vivo nach 15 Min. langer Einwirkung von $^{n}/_{1000}$-Sublimat (ca. 0,13%) einmal beschränkt, ein andermal ganz aufgehoben. Bei Anwendung des Waschverfahrens — die Versuche mit mehrmaligem Auswaschen sollen aus den bereits angeführten Gründen hier nicht berücksichtigt werden — hat dieselbe Konzentration nach 45—50 Min. langer Einwirkung die Vermehrungsfähigkeit der Keime nur einmal in 3 Versuchen sowohl in vitro wie in vivo aufgehoben, die Konzentration von $^{n}/_{2000}$ erreichte diesen Erfolg nach Einwirkung von 1 bzw. $1^{1}/_{2}$ Stunden (Versuche 2 C und 1 B). Die Versuche mit Neutralisation ergaben wesentlich schlechtere Resultate. Bei Einwirkung von Sublimat $^{n}/_{2000}$ waren nach dem Reagensglasversuch noch lebensfähig von der Einsaat nach $1^{1}/_{2}$ Stunden $^{1}/_{10}$, nach 3—24 Stunden $^{1}/_{10}$—$^{1}/_{10\,000}$, entsprechend einer Konzentration von $^{n}/_{1000}$ nach 15 Min. noch sämtliche Keime der Einsaat, nach 45 Min. einmal sämtliche Keime, in einem anderen Versuch $^{1}/_{1000}$, nach 48 Stunden nur noch 1 : 10 Millionen. Auch durch zweistündige Einwirkung von $^{n}/_{10}$-Sublimat = ca. 1,3% war eine Abtötung sämtlicher Bakterien nicht erzielt worden, allerdings waren nur noch 1 : 10 Millionen der Einsaat lebensfähig, eine Aufhebung der Vermehrungsfähigkeit in vivo war dagegen in einem Versuch schon durch dreistündige Einwirkung von $^{n}/_{2000}$-Sublimat erreicht.

Aus den Experimenten ergibt sich *ein auffallend großer Unterschied zwischen der die Lebensfähigkeit und der die Virulenz aufhebenden Konzentration und Einwirkungszeit des Sublimats.*

b) Streptokokken und Milzbrandsporen.

Die Technik ist die gleiche wie in den Versuchen mit Mäusetyphusbacillen. Nach der Desinfektion wurde einmal mit Leitungswasser bzw. Kochsalzlösung gewaschen, eine von den zwei mit Sublimat angesetzten Proben danach noch mit $(NH_4)_2S$ neutralisiert. Die Versuche sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Was zunächst die Streptokokkenversuche betrifft, so war bei Verimpfung der desinfizierten Keime *ohne Neutralisation* in den Versuchen 1 und 2 Kultur und Tierversuch positiv, im Versuch 3 Kultur und Tierversuch negativ. In den beiden erstgenannten Versuchen erweist sich aber bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse das Kulturverfahren der Tierimpfung deutlich überlegen, insofern als in vitro noch 10 Millionen und 1 Million der Keime der Einsaat (also gleich $^{1}/_{10}$ der Einsaatmenge) als lebensfähig nachgewiesen wurde, in den entsprechenden Tierversuchen dagegen nur 1000 und 1 Keim (gleich $^{1}/_{100\,000}$ bzw. $^{1}/_{10\,000\,000}$ der Einsaat). Durch die Neutralisation gelingt der Nachweis, daß in den beiden genannten Versuchen 1 und 2 eine Konzentration, nämlich $^{n}/_{500}$, *bereits zu einer schweren Schädigung der Virulenz der Streptokokken geführt hat, welche in der fraglichen Zeit*

Tabelle 2. *Prüfung der Desinfektionswirkung von Sublimat auf Streptokokken und Milzbrandsporen durch Kultur und Tierversuch.*

Nr.	Keimart	$HgCl_2$-Konzentration	Desinfektionsdauer	Probe	Behandlung der Keime nach der Desinfektion	Kultur: Welche kleinste Menge der Einsaat kommt bei Aussaat[1]) noch z. Vermehrung?	Kultur: Verhältnis dieser Menge zu derjenigen der Kontrollen	Tierimpfung intraperitoneal
1	Streptokokken	·	·	A (Kontr.)	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 : 100 Mi	·	$^1/_{10}$ Mi †$_2$, $^1/_{100}$ Mi lebt
		$^n/_{1000}$	40 Min.	B	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 : 10 Mi	$^1/_{10}$	$^1/_5$ †$_3$, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{1000}$ †$_3$
			40 „	C	zentrifug., gew. u. neutralisiert	1 : 1 Ma	·	$^1/_{100000}$ †$_2$ →
2	Streptokokken	·	·	A (Kontr.)	zentrifugiert, 1 mal mit NaCl-Lösung gewaschen	1 : 10 Mi	·	$^1/_{10}$ Mi †$_3$ →
		$^n/_{1000}$	40 Min.	B	zentrifugiert, 1 mal mit NaCl-Lösung gewaschen	1 : 1 Mi	$^1/_{10}$	1 ccm †$_5$, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ †$_{19}$ (neg.), $^1/_{1000}$ lebt
			40 „	C	zentrifug., gew. u. neutralisiert	1 : 10 Mi	$^1/_1$	·
3	Streptokokken	·	·	A (Kontr.)	zentrif., 1mal m. NaCl.-Lös. gew.	1 : 100 Mi	·	$^1/_{100}$ Mi †$_2$ →
		$^n/_{500}$	60 Min.	B	zentrif., 1mal m. Leitungsw. gew.	0	0	1 ccm lebt, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt
			24 Std.	C	zentrif., gew. u. neutralisiert	1 : 100	$^1/_1$ Mi	·
4	Milzbrandsporen	·	·	A (Kontr.)	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 : 100 Mi	·	$^1/_{100000}$ †$_2$, $^1/_{10}$ Mi lebt
		$^n/_{100}$	$2^1/_2$ Std.	B	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 Öse	$^1/_{100}$ Mi	1 Öse †$_4$, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{1000}$ †$_{29}$ (neg.), $^1/_{100000}$ lebt
			$2^1/_2$ „	C	zentrif., gew. u. neutralisiert	1 : 100000[2])	$^1/_{1000}$	·
5	Milzbrandsporen	·	·	A (Kontr.)	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 : 100 Mi	·	$^1/_{10}$ Mi †$_2$ →
		$^n/_{10}$	$2^1/_2$ Std.	B	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	0	0	$^1/_{20}$ †$_{15}$! $^1/_{100}$ lebt
			$2^1/_2$ „	C	zentrif., gew. u. neutralisiert	1 : 10 Mi	$^1/_{10}$	$^1/_{20}$ †$_2$, $^1/_{100}$ lebt, $^1/_{100000}$ lebt
6	Milzbrandsporen	·	·	A (Kontr.)	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	1 : 10 Mi	·	$^1/_{10}$ Mi †$_3$ →
		$^n/_{10}$	$2^1/_2$ Std.	B	zentrifugiert, 1 mal mit Leitungswasser gewaschen	0	0	1 Öse lebt
			$2^1/_2$ „	C	zentrif., gew. u. neutralisiert	1 : 10000	$^1/_{1000}$	$^1/_{20}$ †$_3$, $^1/_{100}$ †$_2$ →

[1]) Aussaat der Streptokokken in Serumbouillon, der Milzbrandsporen in gewöhnlicher Bouillon. Dosierung für Streptokokken in Kubikzentimeter Serumbouillonkultur, für Milzbrandsporen in Ösen Schrägagarkultur.

[2]) Wachstum erst nach 48 Stunden.

Übersichtstabelle zu Tabelle 2. *I. Wirkung von Sublimat auf Streptokokken.*
a) Aussaat nach Waschen ohne Neutralisation.

Versuch Nr.	Konzentration des Sublimats	Einwirkungszeit	Von den Keimen der Einsaat pro 1 ccm als lebend nachgewiesen durch Kultur	durch Tierversuch
1 B	$^n/_{1000}$	40 Min.	10000000	5 bzw. 1000 (unregelmäßig)
2 B	$^n/_{1000}$	40 „	1000000	1 Keim (†$_5$)
3 B	$^n/_{500}$	60 „	0	0
		b) Aussaat nach Neutralisation.		
1 C	$^n/_{1000}$	40 Min.	1000000000	100000 (†$_2$) →
2 C	$^n/_{1000}$	40 „	10000000	·
3 C	$^n/_{500}$	24 Std.	100	·
		II. Wirkung von Sublimat auf Milzbrandsporen.		
		a) Aussaat nach Waschen ohne Neutralisation.		
4 B	$^n/_{100}$	$2^1/_2$ Std.	0	0
5 B	$^n/_{10}$	$2^1/_2$ „	0	20 (†$_{15}$!)
6 B	$^n/_{10}$	$2^1/_2$ „	0	0
		b) Aussaat nach Neutralisation.		
4 C	$^n/_{100}$	$2^1/_2$ Std.	100000	·
5 C	$^n/_{10}$	$2^1/_2$ „	10000000	20 (†$_2$)
6 C	$^n/_{10}$	$2^1/_2$ „	10000	100 (†$_2$) →

die Abtötung auch nicht eines einzigen Keimes der Einsaat bewirken konnte.

Dieses schon gelegentlich der Mäusetyphusversuche gewürdigte auffallende Verhalten tritt auch im Versuch 3 hervor. Die Konzentration von $^n/_{500}$ brauchte nur 1 Stunde einzuwirken, um alle Keime der Einsaat ihrer Infektiosität zu berauben, eine *Abtötung* sämtlicher Keime wurde durch die gleiche Konzentration noch nach 24 Stunden nicht erzielt. Durch die Neutralisation des Sublimats wird die Infektiosität der Keime anscheinend bis zum Grade der Virulenz der Ausgangskultur wiederhergestellt, doch handelt es sich nur um einen Versuch, der allgemeine Schlüsse nicht zuläßt.

Die Prüfung der desinfizierten *Milzbrandsporen* durch Kultur und Tierversuch ergab ohne Anwendung chemischer Neutralisation fast gleiche Empfindlichkeit beider Prüfungsverfahren. Nur im Versuch 5 war nach $2^1/_2$stündiger Einwirkung einer $^n/_{10}$-Lösung die Kultur negativ, der Tierversuch positiv, das mit $^1/_{20}$ Öse infizierte Tier starb aber erst nach 15 Tagen, das von den Keimen adsorbierte Desinfiziens wirkte also noch im Tierkörper einige Zeit. Im Versuch 4 hatte die zehnfach schwächere Konzentration ($^n/_{100}$) in der gleichen Zeit die Sporen sowohl ihrer Entwicklungsfähigkeit in vitro wie ihrer Infektiosität beraubt. Bei Neutralisation des Sublimats bleiben bei $2^1/_2$stündiger Einwirkung von $^n/_{10}$-Sublimat im Versuch 5 noch 10 000 000 Keime gleich $^1/_{10}$ der

Einsaat, im Versuch 6 noch 10 000 Keime gleich $^{1}/_{1000}$ der Einsaat in vitro entwicklungsfähig, die Infektiosität wird aber durch die Sulfidbehandlung nur in sehr unvollkommenem Grade wiederhergestellt. So sind im ersteren Versuch nur 20 Keime, im zweiten 100 durch den Tierversuch als lebend nachgewiesen worden.

Während die Sublimatversuche mit Streptokokken so wie die mit Mäusetyphusbacillen ausgefallen sind, scheint bei Milzbrandsporen ohne chemische Neutralisation die Entwicklungshemmung sich in vitro eher stärker geltend zu machen als in vivo. Da der eine Sporenversuch, in dem sich die Tierimpfung als das empfindlichere Prüfungsverfahren erwies, sehr gut übereinstimmt mit den Ergebnissen zahlreicher Experimente anderer Autoren (*Ottolenghi*, *Croner* und *Naumann* u. a., vgl. S. 214), habe ich geglaubt, auf weitere derartige Versuche verzichten zu können. Mit chemischer Neutralisation leistet dagegen die Kultur mehr als die Tierimpfung. Auch dieses Ergebnis stimmt mit den Erfahrungen der meisten oben genannten Autoren überein. Wenn *Müller* auch bei Verwendung von Sulfiden nach der Sublimatdesinfektion die Kultur steril fand, während der Tierversuch positiv ausfiel, so hängt das vielleicht damit zusammen, daß in seinen Experimenten die Entgiftung der Sporen in vitro eine unzureichende war. So würden sich auch die günstigen Abtötungswerte in seinen Vitro-Versuchen erklären. Hier fand er nämlich die Kultur schon steril nach dreißigstündiger Einwirkung einer 0,2 proz. Sublimatlösung, während z. B. *Gegenbauer* Milzbrandsporen noch nach achtzigtägiger Einwirkung der zehnmal stärkeren Sublimatkonzentration vermehrungsfähig sah.

Rodewald hat von einer chemischen Neutralisation des Sublimats überhaupt nicht Gebrauch gemacht, andernfalls würde er wohl wie ich das höchst mangelhafte Entgiftungsvermögen des tierischen Körpers, verglichen mit dem Neutralisationsverfahren im Reagensglas, festgestellt haben.

II. Versuche mit Kresoldesinfektion von Mäusetyphusbacillen und Streptokokken.

In den Kresolversuchen wurden die desinfizierten Keime teils unmittelbar nach der Desinfektion auf Nährböden bzw. auf Tiere verimpft, teils nach Auswaschen mit Kochsalzlösung. Bei den Streptokokken wurde von der zweiten Methode ganz abgesehen, weil nach einigen Vorversuchen sich ergab, daß die Streptokokken durch Auswaschen häufiger in ihrer Fähigkeit, in künstlicher Kultur auszuwachsen, und in ihrer Virulenz geschädigt werden. In den Waschversuchen wurde nach dem Vorgang von *Rodewald* das Bakteriendesinfiziensgemisch mit Calciumphosphat versetzt, um das Sedimentieren der Keime zu erleichtern. Die geprüften Konzentrationen des Kresols betrugen 0,1—1%, die Einwirkungszeiten 10 Min. bis 2 Stunden.

Tabelle 3.

Prüfung der Desinfektionswirkung von Kresol auf Mäusetyphusbacillen und Streptokokken durch Kultur und Tierversuch.

Nr.	Keimart	Kresol-konzentration	Desinfektionsdauer	Probe	Behandlung der Keime nach der Desinfektion	Kultur: Welche kleinste Menge der Einsaat kommt bei Aussaat noch zur Vermehrung?	Kultur: Verhältnis dieser Menge zu derjenigen d. Kontrolle	Tierimpfung: intraperitoneal	Tierimpfung: per os
1	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 100 Mi	.	$^{1}/_{100}$ Mi $\dagger_{5}$ →	.
		0,1 %	$^{1}/_{2}$ Std.	B	.	1 : 100 Mi	$^{1}/_{1}$	$^{1}/_{10000}$ $\dagger_{3}$, $^{1}/_{1}$ Mi $\dagger_{5}$ →	.
2	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 10 Ma	.	$^{1}/_{1}$ Ma $\dagger_{7}$ →	.
		0,2 %	10 Min.	B	.	0	0	$^{1}/_{100}$ lebt	.
		0,2 %	30 „	C	.	0	0	$^{1}/_{100}$ „	.
3	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 100 Mi	.	$^{1}/_{1}$ Ma $\dagger_{10}$	.
		0,2 %	40 Min.	B	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 10 Mi	$^{1}/_{10}$	$^{1}/_{10}$ $\dagger_{4}$, $^{1}/_{100}$ $\dagger_{4}$, $^{1}/_{1000}$ $\dagger_{5}$, $^{1}/_{100000}$ $\dagger_{17}$ →	.
		0,2 %	$2^{1}/_{2}$ Std.	C	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 10000	$^{1}/_{10000}$	1 Öse $\dagger_{4}$, $^{1}/_{10}$ $\dagger_{4}$, $^{1}/_{100}$ $\dagger_{9}$, $^{1}/_{1000}$ $\dagger_{30}$, $^{1}/_{10000}$ lebt	.
4	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 1 Ma	.	$^{1}/_{10}$ Mi $\dagger_{6}$, $^{1}/_{100}$ Mi lebt	.
		0,25 %	$^{1}/_{2}$ Std.	B	.	0	.	$^{1}/_{100}$ $\dagger_{20}$, $^{1}/_{10000}$ lebt	.
5	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 100 Mi	.	$^{1}/_{100}$ Mi $\dagger_{7}$	1 Öse 4 : 4
		0,25 %	$^{1}/_{2}$ Std.	B	.	1 : 100000	$^{1}/_{1000}$	$^{1}/_{100}$ lebt, $^{1}/_{10000}$ lebt	1 „ 4 : 0
6	Mäusetyphus-bacillen	.	.	A (Kontr.)	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 100 Mi	.	$^{1}/_{100}$ Mi $\dagger$[illegible]	.
		0,5 %	1 Std.	B	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 100	$^{1}/_{1}$ Mi	$^{1}/_{10}$ $\dagger$[illegible] →	.
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	zentrifugiert u. gewaschen	[illegible]	[illegible]	1 Öse [illegible], [illegible] lebt	.

	Mäusetyphus-	.	.	A (Kontr.)		1 : 100 Mi	.	$^1/_1$ Mi †$_{20}$, $^1/_{100}$ Mi lebt	$^1/_{10}$ 4 : 4
	bacillen	1 %	40 Min.	B	zentrifugiert u. gewaschen	0	0	1 Öse †$_6$, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt	.
		0,3 %	40 „	C		1 : 10000	$^1/_{10000}$	$^1/_{10}$ †$_5$, $^1/_{100}$ †$_5$, $^1/_{1000}$ lebt	$^1/_{10}$ 4 : 0
		1 %	2½ Std.	D		0	0	1 Öse lebt, $^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt	.
		0,3 %	2½ „	E		0	0	1 „ „ $^1/_{10}$ „ $^1/_{100}$ „	.
8	Mäusetyphus-	.	.	A (Kontr.)		1 : 1 Ma	.	$^1/_{10}$ Mi †$_9$ →	.
	bacillen	1 %	40 Min.	B	zentrifugiert u. gewaschen	1 : 10	$^1/_{100}$ Mi	1 Öse lebt	.
		0,3 %	40 „	C		1 : 100000	$^1/_{10000}$	$^1/_{100}$ †$_6$ →	.
		1 %	2½ Std.	D		1 : 10	$^1/_{100}$ Mi	1 Öse lebt	.
		0,3 %	2½ „	E		1 : 100	$^1/_{10}$ Mi	1 Öse †$_{90}$! $^1/_{10}$ lebt	.
9	Streptokokken	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 1 Ma	.	$^1/_{100}$ Mi †$_2$ →	.
		0,3 %	15 Min.	B	.	1 : 1 Ma	$^1/_1$	$^1/_1$ Mi †$_2$ →	.
			3 Std.	C	.	0	0	$^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ †$_{54}$ →	.
10	Streptokokken	.	.	A (Kontr.)	.	1 : 100 Mi	.	.	.
		0,5 %	5 Min.	B	.	1 : 1000	$^1/_{100000}$	$^1/_{100}$ †$_2$, $^1/_{1000}$ †$_2$, $^1/_{100000}$ lebt	.
			30 „	C	.	0	0	$^1/_{10}$ lebt, $^1/_{100}$ lebt	.

Bemerkungen: Die Versuche 5 B und 10 B sind insofern unregelmäßig ausgefallen, als bei der Verimpfung auf Kultur das Röhrchen, welches $^1/_{10}$ der Einsaatmenge enthielt, steril blieb, Wachstum wurde erst bei $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ usw. beobachtet.

Im Versuch 4 ergab Aussaat von Probe B auf Schrägagar noch nach einstündiger Einwirkung Wachstum.

Dosierung: Mäusetyphusbacillen in Ösen Schrägagarkultur, Streptokokken in Kubikzentimeter 24 stündiger Serumbouillonkultur.

Aussaat der Mäusetyphusbacillen auf Bouillon, der Streptokokken auf Serumbouillon.

Übersichtstabelle zu Tabelle 3. *I. Wirkung von Kresol auf Mäusetyphus.*

a) Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziens-Gemisch direkt.

Versuch Nr.	Konzentration des Kresols	Einwirkungszeit	Von den Keimen der Einsaat pro 1 ccm als lebend nachgewiesen: durch Kultur	durch Tierversuch
1 B	0,1 %	30 Min.	100000000	1000000 (†$_{5}$) →
2 B	0,2 %	10 „	0	0
2 C	0,2 %	30 „	0	0
4 B	0,25 %	30 „	0	100 (†$_{20}$!)
5 B	0,25 %	30 „	100000	0
		b) Aussaat nach Waschen.		
3 B	0,2 %	40 Min.	10000000	100000 (†$_{17}$!) →
3 C	0,2 %	2½ Std.	10000	1000 (†$_{30}$!)
7 C	0,3 %	40 Min.	10000	100 (†$_{5}$)
8 C	0,3 %	40 „	100000	100 (†$_{6}$) →
7 E	0,3 %	2½ Std.	0	0
8 E	0,3 %	2½ „	100	1 Keim (†$_{90}$!)
6 B	0,5 %	1 „	100	10 (†$_{3}$) →
6 C	0,5 %	1¾ „	10	100 (†$_{61}$!)
7 B	1 %	40 Min.	0	1 Keim (†$_{6}$) →
8 B	1 %	40 „	0	0
7 D	1 %	2½ Std.	0	0
8 D	1 %	2½ „	10	0
		II. Wirkung von Kresol auf Streptokokken.		
		Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziens-Gemisch direkt.		
9 B	0,3 %	15 Min.	1000000000	1000000 (†$_{2}$)
9 C	0,3 %	3 Std.	0	100 (†$_{54}$!) → (unregelm.)
10 B	0,5 %	5 Min.	1000	1000 (†$_{2}$)
10 C	0,5 %	30 „	0	0

Betrachten wir zunächst die Versuche ohne Auswaschen der desinfizierten Keime.

Das Ergebnis der kulturellen Prüfung und der Tierimpfung fiel gleich aus in den Versuchen mit Mäusetyphus Nr. 1 und 2, mit Streptokokken Nr. 10 B. Das Kulturverfahren erwies sich als empfindlicher in den Mäusetyphusversuchen 5 und 8. In letzterem Versuch besteht allerdings die Möglichkeit, daß die Kultur nicht maximal virulent war. Beachtenswert sind in den Versuchen 5 und 7 die völlig negativen Ergebnisse *bei Verfütterung* der desinfizierten Keime. Andererseits war im Versuch 4 und 6 (Probe C) mit Mäusetyphus und im Versuch 9 C mit Streptokokken umgekehrt die parenterale Tierimpfung etwas empfindlicher als das Kulturverfahren. Die Tiere starben aber meist auffallend spät, nämlich nach 20 bzw. 61 bzw. 54 Tagen. Es hat also auch in diesen Versuchen das mitverimpfte (adsorbierte?) Desinfiziens noch im Tierkörper eine starke entwicklungshemmende Wirkung entfaltet bzw. die

Virulenz der Keime vorübergehend abgeschwächt[1]). Im Versuch 3 gab Kultur und Tierversuch gleiche Ausschläge. Daß bei den Mäusetyphusversuchen die späten Todesfälle nicht etwa auf eine Spontaninfektion der Tiere zurückzuführen sind, die, wie wir besonders aus den Arbeiten von *Webster* wissen, im Laboratorium nicht so selten vorkommt, dafür spricht u.a. der in gleichem Sinne ausgefallene Streptokokkenversuch. In diesem kann eine Spontaninfektion ausgeschlossen werden, da Mäuse per os durch Streptokokken nur dann zu infizieren sind, wenn sie sehr große Keimmengen aufnehmen[2]), an Streptokokkensepsis verendete Tiere aber, von denen solche massiven Infektionen vielleicht hätten ausgehen können, in dem fraglichen Käfig nicht vorhanden waren. Außerdem stehen ja die Erkrankungszeiten in deutlicher Abhängigkeit von der Menge der verimpften Keime (Versuch 3, 6 und 8).

Von den Ergebnissen, die bei direkter Aussaat aus dem Bakteriendesinfiziensgemisch erhalten wurden, weichen die bei der Aussaat nach Waschen der Keime erhaltenen nicht unbeträchtlich ab (vgl. die Übersichtstabelle). Unter Anwendung der ersten Prüfungsart wurde durch 0,2- bzw. 0,25 proz. Kresollösung eine Entwicklungsfähigkeit der Mäusetyphusbacillen nach 30 Minuten langer Einwirkung in 2 von 3 Versuchen in vitro und in vivo, dabei in einem von diesen *gleichzeitig* in Kultur und im Tierkörper, aufgehoben, in einem anderen Versuch durch 0,2 proz. Kresol sogar schon nach 10 Min. gleichzeitig in vitro und in vivo. Dagegen lag der bei *Auswaschen* der Keime erhaltene Abtötungswert in vitro und in vivo ungefähr bei einstündiger Einwirkung 1 proz. Kresollösung.

Die Ergebnisse von Kultur und Tierversuch werden, wie die Versuche Nr. 3, 6, 7 und 8 mit Mäusetyphusbacillen zeigen, *in annähernd gleichem Grade* im Sinne einer Zunahme der positiven Resultate verändert. Aber auch in dieser Versuchsreihe tritt eine stärkere Entwicklungshemmung bzw. Virulenzabschwächung der auf Mäuse verimpften Bacillen in Form von protrahierten Erkrankungen deutlich hervor.

Einige Proben mit Verimpfung desinfizierter Mäusetyphusbacillen (0,5 proz. Kresol. crud., 30 Min. Einwirkung) in größere Mengen Wasser, das nach 2 Tagen mit 0,1 proz. Pferdeserum versetzt und dann zweimal 24 Stunden bei 37° gehalten wurde, hatten ebensowenig wie in den entsprechenden Sublimatversuchen eine Vermehrung der Keime zur Folge.

---

[1]) Eine *bleibende* Virulenzabschwächung konnte in dem genannten Streptokokkenversuch nicht nachgewiesen werden, vielmehr ergab die Virulenzprüfung der aus dem nach 54 Tagen verendeten Tier gezüchteten gut hämolytischen Streptokokken maximale Virulenz.

[2]) Vgl. *B. Lange*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 224.

Vergleichen wir die Kresolversuche mit den Sublimatversuchen, so fällt auf, daß bei letzteren die Schädigung der Virulenz gegenüber der Entwicklungshemmung in vitro stärker hervortritt als in den Kresolversuchen. Doch geht auch nach der Kresoldesinfektion dem Moment der Abtötung ein Stadium mehr oder weniger starker Virulenzschädigung voraus.

III. Versuche mit Trypaflavin und Streptokokken.

Wie bereits *Nakamura* hervorgehoben hat, widersprechen die schlechten Ergebnisse, die *Rodewald* u. a. mit dem Trypaflavin in vitro erzielte, den günstigen Erfahrungen, die von *Schiemann*, *Weise*, *Reinhardt* mit dem genannten Mittel bei chemotherapeutischer Anwendung im Tierversuch gemacht worden sind. Der Widerspruch ist aber nur ein scheinbarer und erklärt sich, wie aus dem Folgenden hervorgeht, hauptsächlich aus der von *Rodewald* angewandten Versuchstechnik, welche der Wirkungsweise des Mittels in vivo offenbar nicht gerecht wird.

In einer Reihe von Versuchen nach der Rodewaldschen Technik konnte ich die Ergebnisse dieses Autors nach gewisser Richtung hin bestätigen. Wenn ich nämlich nach der Trypaflavineinwirkung die Streptokokken — diese wichtigsten Wundinfektionserreger habe ich ausschließlich geprüft — durch mehrmaliges Auswaschen in Kochsalzlösung von dem adsorbierten Desinfiziens befreite, so fielen Kultur und Tierversuch selbst bei höheren Konzentrationen des Mittels, z. B. 1 : 500, selbst nach vielen Stunden noch überwiegend positiv aus. Eine *sichere Abtötung* der Keime wird also durch eine Konzentration des Mittels von 1 : 500 und bei mehrstündiger Einwirkungszeit nicht erzielt.

Die anderslautenden Ergebnisse von *Nakamura*, der schnelle Abtötung von Streptokokken durch Trypaflavinlösungen von 1 : 800 bis 1 : 6000 fand, beruhen teilweise auf der Anwendung von 37° zur Desinfektion in seinen Versuchen, in erster Linie aber wohl darauf, daß *Nakamura* die Keime nach der Desinfektion *von dem adsorbierten Desinfiziens nicht befreit hat*; das entsprach dem Zweck seiner Arbeit, nämlich „vergleichende Versuche unter Bedingungen anzustellen, die sich denen des chemotherapeutischen Versuchs einigermaßen nähern".

Im Gegensatz zu *Rodewald* fand ich auch bei mehrmaligem Auswaschen in der Regel die Vermehrungsfähigkeit der Keime *in vivo stärker durch das Trypaflavin geschädigt als in vitro*. So ergab in Versuch 12 der nachfolgenden Tabelle — dieser Versuch ist nur als Beispiel einer Reihe gleichartiger herausgegriffen — die *Kulturprüfung quantitativ bessere Resultate als der Tierversuch*[1]).

[1]) Wie schon bemerkt, haben die Experimente mit wiederholtem Auswaschen von Streptokokken in bezug auf das Thema der Arbeit nur einen sehr bedingten Wert.

Nun sprechen schon die günstigen chemotherapeutischen Erfahrungen entschieden für die von *Neufeld*, *Morgenroth*, *Schiemann* u. a. vertretene Anschauung, daß eine Abtötung — wenigstens aller Keime — durch das Mittel gar nicht notwendig ist, um den tierischen Organismus vor der tödlichen Infektion zu bewahren, daß vielmehr hierzu schon der entwicklungshemmende Einfluß des Mittels und die Virulenzabschwächung genügt.

Daß in der Tat Streptokokken höchster Virulenz schon durch schwächste Konzentrationen des Trypaflavins vielfach in ihrer Infektiosität geschädigt werden, geht aus den in der nachfolgenden Tab. 4 mitgeteilten Reagensglasversuchen hervor, in denen die Streptokokken in abgestuften Mengen teils auf Serumbouillon, teils auf die Maus verimpft wurden.

Die Versuche wurden nach verschiedener Richtung hin variiert. Das Mittel wirkte in den Versuchen 1—7 und 13 bei 37°, in den Versuchen 8—12 bei 18° ein. Erstens wurde geprüft, ob bereits Konzentrationen des Mittels, welche dem Nährboden zugesetzt, *die Entwicklung der Keime gar nicht oder nur in sehr geringem Grade beeinträchtigen* ($^1/_{100\,000}$ bis $^1/_{500\,000}$), bei längerer Dauer (4—14 Wochen) eine Wirkung auf die Infektiosität der Keime erkennen ließen. In den Versuchen 2—7 dieser Gruppe wurde teils alle 5 Tage, teils täglich auf frischen mit der gleichen Trypaflavinmenge versetzten Nährboden überimpft. Die *Aussaat* auf Serumbouillon und Verimpfung auf Mäuse wurde teils aus den Trypaflavinkulturen selbst, teils aus Subkulturen von diesen vorgenommen. Durch die letztgenannte Prüfungsart sollte ermittelt werden, inwieweit auch die den Trypaflavingenerationen folgenden der Wirkung des Mittels nicht ausgesetzten Generationen eine Schädigung ihrer Virulenz erkennen ließen. Die in jedem Versuch mitlaufenden Kontrollen ließen erkennen, daß Streptokokkenkulturen bei täglicher Überimpfung in geringem Grade an Virulenz einbüßen. Die alle 5 Tage übertragenen Kulturen blieben während der Beobachtungszeit dagegen in ihrer Virulenz konstant.

Es wurde nun beobachtet, daß mehrfach eine Abschwächung der Infektiosität der Streptokokken infolge der Trypaflavinwirkung eintrat, und zwar nicht nur bei Verimpfung aus den Trypaflavinkulturen (Versuch 5), sondern auch bei Verimpfung aus der Subkultur (Versuch 3). Die festgestellten Abschwächungen der Infektiosität sind, wie kaum anders zu erwarten ist, nur geringe. Besonders wichtig ist der Versuch 5, weil in diesem in *künstlicher Kultur von Entwicklungshemmung noch keine Spur* nachzuweisen ist. In den Versuchen 2 und 4 war eine Entwicklungshemmung weder in vitro noch in vivo nachzuweisen, in Versuch 6 eine geringe Einschränkung der Vermehrungsfähigkeit gleich in vitro und in vivo. Im Versuch 7 sind die von Trypaflavinkulturen stammenden Streptokokken scheinbar von etwas höherer Virulenz als die von den Kontrollkulturen; die mit den Tryplaflavin-Streptokokken infizierten Mäuse starben aber erst nach 3 und 4 Tagen, eine Krankheitsdauer, die nach Verimpfung hochvirulenter Kulturen des Stammes Aronson so gut wie niemals von mir beobachtet ist.

Tabelle 4. *Prüfung der Desinfektionswirkung von Trypaflavin auf Streptokokken durch Kultur und Tierversuch.*

Nr.	Trypaflavinkonzentration	Dauer der Trypaflavineinwirkung	Probe	Aussaat	Kultur: Welche kleinste Menge der Einsaat kommt bei Aussaat in Serumbouill. noch z. Vermehrung?	Kultur: Verhältnis dieser Menge zu derjenigen der Kontrolle	Tierimpfung intraperitoneal[1])
1	$^1/_{500\,000}$	24 Std. 37°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 100 Mi	·	$^1/_{1\,Mi}$ †$_1$, $^1/_{10\,Mi}$ †$_2$
			B		1 : 1 Mi	$^1/_{100}$	$^1/_{10\,000}$ lebt, $^1/_{1\,Mi}$ lebt, $^1/_{10\,Mi}$ lebt
2	$^1/_{500\,000}$	12 Woch. an jedem 5. Tage überimpft, 24 Std. bei 37°, die übrigen 4 Tage bei 18°	A (Kontr.)	von 24 std. Subkultur	1 : 100 Mi	·	$^1/_{100\,Mi}$ †$_2$
			B		1 : 100 Mi	$^1/_1$	$^1/_{10\,Mi}$ †$_2$ →
3	$^1/_{500\,000}$	14 Woch. an jedem 5. Tage überimpft, 24 Std. bei 37°, die übrigen 4 Tage bei 18°	A (Kontr.)	von 24 std. Subkultur	1 : 100 Mi	·	$^1/_{10\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{100\,Mi}$ †$_2$
			B		1 : 100 Mi	$^1/_1$	$^1/_{1\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{10\,Mi}$ †$_{28}$ neg.[2]), $^1/_{100\,Mi}$ lebt
4	$^1/_{100\,000}$	4 Wochen 37° täglich überimpft	A (Kontr.)	von 24 std. Subkultur	1 : 100 Mi	·	$^1/_{10\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{100\,Mi}$ lebt
			B		1 : 100 Mi	$^1/_1$	$^1/_{10\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{100\,Mi}$ †$_{19}$ neg.
5	$^1/_{100\,000}$	6 Wochen 37° täglich überimpft	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 100 Mi	·	$^1/_{1\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{10\,Mi}$ †$_3$ →
			B		1 : 100 Mi	$^1/_1$	$^1/_{1000}$ †$_2$, $^1/_{100\,000}$ †$_2$, $^1/_{1\,Mi}$ lebt
6	$^1/_{100\,000}$	7 Wochen 37° täglich überimpft	A (Kontr.)	von 24 std. Subkultur	1 : 100 Mi	·	$^1/_{10\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{100\,Mi}$ lebt
			B		1 : 10 Mi	$^1/_{10}$	$^1/_{1000}$ †$_2$, $^1/_{100\,000}$ †$_3$, $^1/_{10\,Mi}$ lebt
7	$^1/_{100\,000}$	11 Wochen 37° täglich überimpft	A (Kontr.)	von 24 std. Subkultur	1 : 100 Mi	·	$^1/_{1\,Mi}$ †$_2$, $^1/_{10\,Mi}$ lebt
			[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]

			B	chen direkt	1 : 1 Mi	1/100	1/100 †45 neg., 1/10000 [illegible], 1/1 Mi [illegible]
9	1/10000	5 Std. 18°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 100 Mi	·	1/1 Mi †3, 1/100 Mi lebt
			B		1 : 100000	1/1000	1/100 lebt, 1/10000 lebt, 1/1 Mi †7 neg.
10	1/10000	3½ Std. 18°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 100 Mi	·	1/1 Mi †2, 1/100 Mi lebt
			B		1 : 100000	1/1000	1/100 †25 neg., 1/10000 †14 neg., 1/1 Mi †20 pos.
11	1/10000	4 Std. 18°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 100 Mi	·	1/100 Mi †2
			B		1 : 1000	1/100000	1/100 †2, 1/10000 †8 neg., 1/1 Mi lebt
12	1/1000	24 Std. 18°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt, sofort	1 : 1 Ma	·	1/100 Mi †3, 1/1 Ma lebt
			B	aus dem Originalröhrchen direkt	0	0	1/10 †2, 1/1000 †4 neg., 1/1 Mi lebt
			C	nach 4 mal. Waschen in Leitungswasser	1 : 10000	1/100000	Sed. von 10 ccm in 0,5 ccm †2, 1/10 lebt, 1/10000 lebt, 1/1 Mi lebt
13	1/1000	24 Std. 37°	A (Kontr.)	aus dem Originalröhrchen direkt	1 : 1 Ma	·	1/100 Mi †2
			B		0	0	1/10 lebt, 1/100 lebt, 1/1000 lebt
			C	nach 4 mal. Waschen in Leitungswasser	0	0	10 Ösen †2, 1 Öse lebt, 1/10 lebt, 1/1000 lebt

[1]) Dosis in Kubikzentimetern.

[2]) Wo nichts Besonderes angegeben ist, erfolgte der Tod an Streptokokkensepsis.

Bemerkungen. In den Versuchen 5—7 wuchsen die Streptokokken durchweg schwach hämolytisch bzw. grün. Die Vergrünung blieb auch nach Überimpfung auf trypaflavinfreie Serumbouillon 3 Monate lang bestehen, sie wurde ebensowenig aufgehoben durch Tierpassage. In den Versuchen 9 und 11 B war das Ergebnis der Kulturprüfung insofern unregelmäßig, als die Röhrchen mit $^1/_{10}$, in Versuch 9 mit $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ steril blieben.

Übersichtstabelle zu Tabelle 4. ***Wirkung von Trypaflavin auf Streptokokken. Einwirkung bei Zimmertemperatur.***

a) Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziens-Gemisch direkt.

Versuch Nr.	Konzentration des Trypaflavins	Einwirkungszeit	Von den Keimen der Einsaat pro 1 ccm als lebend nachgewiesen	
			durch Kultur	durch Tierversuch
10 B	$^1/_{10\,000}$	$3^1/_2$ Std.	100000	1000000 (†$_{20}$)
11 B	$^1/_{10\,000}$	4 "	1000	100 (†$_2$)
8 B	$^1/_{10\,000}$	5 "	100	0
9 B	$^1/_{10\,000}$	5 "	1000	0
12 B	$^1/_{1\,000}$	24 "	0	10 (†$_2$)
		b) Aussaat nach viermaligem Waschen.		
12 C	$^1/_{1\,000}$	24 Std.	10000	1 Keim in 10 ccm (†$_2$)
		Einwirkung bei 37°.		
		a) Aussaat aus dem Bakterien-Desinfiziens-Gemisch direkt.		
1 B	$^1/_{500\,000}$	24 Std.	1000000	0
13 B	$^1/_{1\,000}$	24 "	0	0
		b) Aussaat nach viermaligem Waschen.		
13 C	$^1/_{1\,000}$	24 Std.	0	1 Keim in 10 ccm (†$_2$)

Bei einer 2. Gruppe von Versuchen kam es darauf an, zu ermitteln, ob in *Desinfektionsversuchen* bei Zimmertemperatur und bei 37° ein Einfluß des Trypaflavins auf die Infektiosität der Keime sich nachweisen ließ. In den Versuchen 8—11 wurde die Konzentration von 1 : 10 000 geprüft bei einer Einwirkungsdauer von $3^1/_2$—5 Stunden. Nur in den Versuchen 12 und 13 wirkte wie in den anderen oben erwähnten Versuchen, die sich an die Rodewaldsche Technik anlehnen, eine 10 mal stärkere Konzentration 1 : 1000, und zwar 24 Stunden lang ein (Versuch 12 bei Zimmertemperatur, Versuch 13 bei 37°), im Versuch 1 eine 50 mal schwächere.

Was die Zimmertemperaturversuche mit Trypaflavin 1 : 10000 betrifft, so war dreimal die Infektiosität der Keime in deutlich stärkerem Grade geschädigt als die Vermehrungsfähigkeit in vitro, einmal (Versuch 10), wo durch die Kulturprüfung 100 000 überlebende Keime im Kubikzentimeter nachgewiesen wurden, starb dagegen eine mit $^1/_{1\,000\,000}$ ccm geimpfte Maus nach 20 Tagen an Streptokokkensepsis, die beiden mit höheren Dosen geimpften Mäuse gingen ebenfalls ein, jedoch mit negativem Befund. Wahrscheinlich sind auch sie einer schleichenden Streptokokkeninfektion erlegen. Diese Möglichkeit besteht übrigens auch für die Todesfälle mit negativem bakteriologischen Befund in *anderen* Versuchen der Tabelle (z. B. Versuch 3, 4 und 9). Es muß noch bemerkt werden, daß die Kulturprüfung im Versuch 9 und 11 unregelmäßig ausgefallen ist (siehe Fußnote zur Tabelle). Hier hat sich in den Röhrchen mit $^1/_{60}$ bzw. $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ der Einsaatmenge eine Entwicklungshemmung durch das in die Nachkultur mitübertragene Trypaflavin geltend gemacht. Bei der üblichen Laboratoriumsprüfung auf Auf-

hebung der Vermehrungsfähigkeit, bei der man in der Regel ein der Verdünnungsmethode analoges Verfahren nicht anwendet, wäre die Nachkultur in diesen beiden Versuchen negativ ausgefallen.

In dem mit der sehr schwachen Trypaflavinkonzentration von 1 : 500 000 bei 37° angestellten Versuch 1 war die Kulturmethode empfindlicher als der Tierversuch. Bei Einwirkung der 500 mal stärkeren Konzentration = 1 : 1000 bei 37° (Versuch 13) zeitigte die direkte Abimpfung aus dem Streptokokken-Trypaflavingemisch negatives Kultur- und Tierimpfungsresultat, nach viermaligem Waschen war die Kultur gleichfalls negativ, die Verimpfung des Sediments von 10 ccm = 10 Milliarden Keime führte aber noch zur Infektion. In dem entsprechenden bei Zimmertemperatur angestellten Versuch 12, der als Beispiel von vier gleich ausgefallenen Versuchen wiedergegeben ist, war die Kultur bei direkter Aussaat aus dem Bakteriendesinfiziensgemisch negativ, der Tierversuch positiv, nach viermaligem Waschen fiel regelmäßig der Tierversuch negativ, die Kultur aber positiv aus. Diese Resultate widersprechen sich scheinbar. Es ist aber zu berücksichtigen, daß, wie Kontrollversuche ergaben, Streptokokken durch die Waschprozedur allein mehrfach in ihrer Virulenz geschädigt werden und zwar in sehr verschiedenem Grade (vgl. Bemerkungen auf S. 216).

Nach den Versuchen mit Trypaflavin und direkter Aussaat aus dem Bakteriendesinfiziensgemisch muß angenommen werden, daß die Mitverimpfung freien oder an die Keime adsorbierten Desinfiziens, auch wenn es sich um kleinste Mengen desselben handelt, nicht nur in der künstlichen Kultur, sondern auch im Tierkörper häufig zu einer *Entwicklungshemmung* der verimpften Streptokokken führt. Die Entwicklungshemmung ist bei den schwächeren Konzentrationen stärker im Tierkörper als in vitro.

Die Versuche haben gezeigt, daß vielfach Konzentrationen des Mittels, welche noch längst nicht zu einer sicheren Abtötung aller Streptokokken der Einsaat führen, bereits imstande sind, die Virulenz der Keime aufs empfindlichste zu schädigen.

Die Ergebnisse sind gut in Einklang zu bringen mit den günstigen chemotherapeutischen Erfahrungen, andererseits erklären sie die abweichenden Resultate, welche bei der Prüfung der Trypaflavinwirkung in vitro von den verschiedenen Autoren gewonnen würden. Je nachdem bei der Prüfung die Aussaat direkt aus dem Trypaflavin-Streptokokkengemisch oder nach Auswaschen der Keime vorgenommen wurde, mußte die Desinfektionswirkung in vitro befriedigend oder unzureichend erscheinen.

Allgemeine Ergebnisse.

Die Frage, ob die bisher übliche Prüfung der Desinfektionsmittelwirkung durch das Kulturverfahren sichere Schlüsse zuläßt in bezug auf

die praktische Unschädlichkeit der Keime, kann nach den vorstehenden Versuchen weder ohne Einschränkung mit Ja noch mit Nein beantwortet werden.

Sicher ist, daß das Prüfungsergebnis beim Sublimat und Trypaflavin, und wohl auch bei anderen, zu den gleichen Gruppen gehörigen Desinfizienzien, in hohem Maße beeinflußt wird durch die Entwicklungshemmung, welche die desinfizierten Keime nach ihrer Aussaat in künstlicher Kultur erleiden. Bis zu einem gewissen Grade gilt das auch für das Kresol und diesem verwandte Mittel. Diese Feststellung wäre geeignet, die im Laboratorium in Desinfektionsversuchen so häufig angewandte Suspensionsmethode ganz in Mißkredit zu bringen, wenn nicht eine weitere Erscheinung im Experiment aufs deutlichste hervorträte: *Der Entwicklungshemmung in vitro geht in den meisten Fällen eine solche in vivo parallel.*

In den Sublimatversuchen mit Mäusetyphusbacillen und Streptokokken machte sich oft die Virulenzschädigung stärker bemerkbar als die Entwicklungshemmung in vitro. Nach den hierüber von anderen Autoren vorliegenden Erfahrungen und nach meinen Versuchen gilt dies aber nicht für Milzbrandsporen, hier scheint eher das Umgekehrte der Fall zu sein. In den Kresolversuchen mit Mäusetyphusbacillen und Streptokokken war im Durchschnitt die Vermehrungsfähigkeit der Keime in vitro und in vivo in gleichem Grade eingeschränkt. Was das Trypaflavin anbetrifft, so stand bei Prüfung schwächerer Konzentrationen die Virulenzabschwächung im Vordergrund, bei der Prüfung konzentrierterer Lösungen fiel auffallenderweise bei negativer Kulturprobe der Tierversuch noch positiv aus, diese Resultate sind aber vielleicht dadurch zu erklären, daß bei Verimpfung sehr großer Keimmengen nach der Desinfektion auf Mäuse der tierische Organismus durch das mitverimpfte Trypaflavin geschädigt wird.

Bei der Prüfung stark entwicklungshemmender Desinfektionsmittel und von Keimen, die wie Milzbrandsporen der Entwicklungshemmung in vitro in besonderem Maße unterliegen, gibt die Aussaat auf künstliche Kultur also unter Umständen nicht zuverlässige Resultate. In solchen Fällen dürfte es sich empfehlen, die Verimpfung auf große Kulturmengen oder nach der *v. Gruber*schen Verdünnungsmethode vorzunehmen bzw. den Suspensionsversuch durch einen solchen mit böhmischen Granaten nach *Paul* und *Krönig* zu ergänzen.

Dagegen sind die mannigfachen, zur Entgiftung der Keime nach der Desinfektion besonders für das Sublimat angegebenen Verfahren, wiederholtes Auswaschen, Behandlung mit Adsorbentien, z. B. Kohle, Neutralisation des Desinfiziens usw., eine *unnötige Erschwerung der Technik der Desinfektionsmittelprüfung, da es für die Praxis nicht darauf ankommt, alle Keime bis auf den letzten durch die Desinfektion abzutöten,*

sondern die Keime ihrer Infektiosität zu berauben und diese Wirkung bereits durch Konzentrationen und Einwirkungszeiten von Desinfizienzien erreicht wird, von denen eine wirkliche Abtötung noch lange nicht zu erwarten ist. Besonders gilt das für die Entgiftung des Sublimats mit Sulfiden. Hier ist die Differenz zwischen der sicher abtötenden und der die Infektion hemmenden Wirkung eine auffallend große. Es dürfen demnach die Untersuchungen von *Ottolenghi, Gegenbauer, Engelhardt* u.a.[1]) über Entgiftung sublimatdesinfizierter Bakterien oder die von *Rodewald* betr. das Trypaflavin schon aus diesem Grunde nicht als Grundlage dienen für die Bewertung der genannten beiden Mittel in der Praxis. (Andere Einwände gegen die Methodik dieser Versuche vgl. I. Mitteilung.) Bedingungen, die in der Praxis eine weitgehende Entgiftung der Keime herbeiführen, sind zwar nicht auszuschließen, meine eigenen Untersuchungen haben für die Annahme, daß solche Verhältnisse praktisch eine Rolle spielen, keine Anhaltspunkte ergeben, ebensowenig hat dies überhaupt bisher durch Experimente, welche *den natürlichen Ansteckungsbedingungen entsprechen,* nachgewiesen werden können. Man muß eher, wie *Hailer* mit Recht hervorhebt, damit rechnen, daß das den Keimen nach beendeter Desinfektion noch anhaftende Desinfiziens in der Praxis vielfach *nachwirkt,* unterstützt durch Trocknen, Belichtung und andere, unter natürlichen Bedingungen hinzutretende Schädigungen.

Nun beziehen sich meine Versuche ausschließlich auf solche pathogenen Bakterien, *die in künstlicher optimaler Kultur gute Vermehrungsfähigkeit* zeigen. Diese Voraussetzung ist im Laboratoriumsexperiment nicht für alle pathogenen Keime gegeben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Erreger, die wie Pest-, Hühnercholera- und Rotlaufbacillen höhere Ansprüche an den Nährboden stellen, selbst in anscheinend optimalen Nährböden vielfach nur in beschränktem Umfange zur Vermehrung gelangen[2]). Bei der Prüfung von Desinfizienzien an solchen Bakterien mag zur Zeit in geeigneten Fällen die *Heranziehung des Tierversuchs* neben der Kultur *geboten* sein.

Literaturverzeichnis.

Abt, Ann. de l'inst. Pasteur **28**, 149. 1914. — *v. Behring*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **9**, 395. 1890. — *v. Behring*, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 893. — *Croner* und *Naumann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1784. — *Gegenbauer*, Arch. f. Hyg. **87**, 289. 1918. — *Geppert*, Berl. klin. Wochenschr. 1889, S. 789 u. 1890, S. 246 u. 272; Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 797. — *v. Gruber*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **11**, 115. 1892. — *Hahn*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**, 569. 1922. — *Hailer*, Weyls Handbuch

[1]) Vgl. I. Mitteilung Bd. 100, S. 249.

[2]) Vgl. die Bemerkungen von *Neufeld* im Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref., **75**, 571.

der Hygiene Bd. VIII. Leipzig 1922. — *Koch, Robert*, Mitteilungen a. d. Kais. Gesundheitsamt **1**. 1881. — *Krönig* und *Paul*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **25**, 1. 1897. — *Lange, B.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 224. 1924. — *Lange, B.*, Ebenda **100**, 249. 1923. — *Lange, B.*, und *Keschischian*, Ebenda **101**, 88. 1923. — *Morgenroth* und *Tugendreich*, Biochem. Zeitschr. **79**. 257. 1917. — *Müller*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**, 94. 1923. — *Nakamura*, Ebenda **103**, 640. 1924. — *Neufeld*, Arch. f. klin. Chir. **121**, 326. 1922. — *Neufeld*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Ref., **75**, 571. 1923. — *Ottolenghi*, Desinfektion **4**, H. 2. 1911. — *Reichenbach*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., **89**, 15. 1922. — *Reinhardt*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 64. 1922. — *Rodewald*, Ebenda **99**, 117. 1923. — *Schiemann*, Ebenda **97**, 287. 1922. — *Steiger* und *Döll*, Ebenda **73**, 324. 1913. — *Webster*, Journ. of exp. Med. **37**, 231. 1923.

(Aus dem Institut „Robert Koch".)

Empfänglichkeit junger und alter Mäuse für Recurrens.

Von

Adolf Feldt und **Alix Schott.**

Die verschiedene Empfänglichkeit von Kindern und Erwachsenen für Infektionen ist erst in jüngster Zeit Gegenstand experimenteller Bearbeitung im Tierversuch geworden. *Neufeld* wies auf das Problem hin, das in der bekannten Tatsache enthalten ist, daß in zwiefachem Sinne ein gegensätzliches Verhalten der Lebensalter besteht. Das Kind erweise sich für bestimmte ansteckende Krankheiten als empfänglicher und weniger widerstandsfähig, während es vor anderen Infektionen einen größeren natürlichen Schutz besitze, als der erwachsene Mensch. Im Tierversuch fand er, daß nach Fütterung mit trypanosomenhaltigem Blut ein Teil der jungen Mäuse der tödlich verlaufenden Erkrankung erlag, während erwachsene Tiere in seinen Versuchen und in denen früherer Autoren nicht infiziert wurden.

Die Trypanosomenversuche haben wir unter Innehaltung seiner Versuchsanordnung in der Richtung ergänzt, daß wir zur Fütterungsinfektion sehr massive Dosen desselben Naganastammes (*Prowazek*) verwandten. Die jungen Tiere, 1—20 Tage alt, erhielten 3—6, die ausgewachsenen Mäuse, 14—18 g schwer, bekamen 6—9 Tropfen Blut direkt vom Schwanzende einer 2—3 Tage vorher infizierten Maus, mit sehr zahlreichen (++++) Trypanosomen. Auch in unseren Versuchen zeigte sich die größere Empfänglichkeit der jungen Tiere, bei denen in 33% (3 : 9) der Fälle die Infektion per os gelang. Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Beobachtungen wurden aber auch erwachsene Mäuse, allerdings nur zu einem Prozentsatz von 18% infiziert (2 : 11).

Daß auch manchen anderen Krankheitserregern gegenüber junge Individuen für die Fütterungsinfektion weit empfänglicher sind, als erwachsene, geht aus *Eguchis* Versuchen mit Mäusetyphus an Mäusen und Meerschweinchen hervor.

Anders verhalten sich junge und alte Mäuse im Recurrensversuch. Die Obermeiersche Spirochäte ist dadurch ausgezeichnet, daß sie durch unverletzte Schleimhäute, sogar, wie *Manteufel* nachgewiesen hat, durch die unversehrte Haut verhältnismäßig leicht hindurchdringt. Die Versuche von *Rabinowitsch,* bei Tieren eine Recurrensinfektion per os zu erzeugen, sind insofern nicht einwandfrei, als die Erreger in den erkrank-

ten und gestorbenen Tieren nicht nachgewiesen werden konnten. *Werner* fütterte Mäuse mit Brotstückchen, die mit Recurrensblut bzw. infektiöser Hirnaufschwemmung getränkt waren. Die Tiere erkrankten an Recurrens, die Inkubation war verlängert, die Infektion verlief leicht.

Wir haben *das Verhalten von saugenden und erwachsenen Mäusen nach stomachaler Recurrensinfektion geprüft* und zum Vergleiche auch die intraperitoneale Infektion von Tieren verschiedenen Alters herangezogen. Zur Fütterung wählten wir auch hier dieselbe Versuchsanordnung. Die Schwanzspitze des mit einem Stamm von russischem Recurrens infizierten Spenders wurde am 2. bis 3. Tage nach der Infektion bei sehr reichlichem Spirochätengehalt (++++) gekappt und der Schwanz leicht distalwärts gestrichen. Der Schwanzstummel mit dem austretenden kleinen Blutströpfchen[1]) wurde direkt an das Maul der gefütterten Maus gehalten, das Blut von jungen und alten Tiere gerne geschluckt. Auf diese Weise konnte eine Verletzung der zarten Mundschleimhaut mit Sicherheit vermieden werden. Infolgedessen glückte es, einheitliche Resultate zu erzielen. Die anfängliche Verwendung von Glaspipetten zur Fütterung bewährte sich nicht. Um die kleinen Tiere möglichst lange untersuchen zu können, durften sie, der Kleinheit des Schwanzes wegen, nicht täglich untersucht werden. Durch Variation der untersuchungsfreien Tage wurde die Ausschaltung des dadurch bedingten Untersuchungsfehlers angestrebt.

Die Untersuchung des Schwanzblutes geschah im Dunkelfelde. Die Zahl der Spirochäten wurde mit + sw (sehr wenig) = 1—2 Spirochäten im ganzen Präparat, + = 1—2 Spirochäten, ++ = 5—10, +++ = 10—20, ++++ sehr zahlreiche Spirochäten im Gesichtsfelde bezeichnet. Verschiedene Größe des Blutstropfens und verschiedener Druck auf das Deckglas bedingen Unterschiede in der Dicke der Blutschicht, die eine Fehlerquelle beim Vergleiche der Spirochätenzahl der einzelnen Präparate ergeben. Es wurde versucht, die unvermeidlichen Fehlerquellen durch eine hinreichende Zahl von Untersuchungen nach Möglichkeit auszuschalten.

In 11 Versuchen wurden 50 Säuglinge und 22 ältere Tiere 14—20 Tage lang beobachtet. Zur Veranschaulichung der Versuchsanordnung diene Tab. 1.

Die einzelnen Versuche zeigen gewisse Abweichungen in den Resultaten, die sich auf die Inkubation und den maximalen Spirochätengehalt im peripheren Blute beziehen. Dafür scheint die Zahl der Spirochäten im Blute des Spenders in erster Linie, alsdann die wechselnde Disposition der infizierten Tiere verantwortlich zu sein. Als Beispiel wählen wir drei typische Versuche, s. Tab. 2.

[1]) Die Angaben in den Tabellen über die Menge des im einzelnen Fall geschluckten Blutes sind nur als annähernd anzusehen, da die Größe der verfütterten Tropfen variierte.

Tab. 1. *Vier 9 Tage alte Mäuse, Gewicht ca. 2 g, wurden gleichzeitig mit drei erwachsenen mit Recurrensblut gefüttert.*

Maus, Alter	15. I. 1925.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	5.	26.	27.	28.
1. 9 Tage	4 Tropfen		—		—		—		—			—		—
2. 9 „	4 „		—		—		—		—			—		—
3. 9 „	4 „		—		—		—		—			—		—
4. 9 „	4 „		—		—		—		—			—		—
Kontroll.														
5. 47 Tg.	5 Tropfen	—	—		+ SW	+ +	+++	—	—	—		—		
6. 47 „	5 „	—			—	+	+++	++++	++++	†				
7. 47 „	5 „	—	—		+ SW	+++	++++	++++	++++	++++		†		

Tabelle 2.

Mäuseversuch. Säuglinge und erwachsene Tiere mit Recurrensblut gefüttert.

Datum. Protokoll-Nr. der Maus	Alter und Gewicht	Zahl der Tropfen bei Fütterung	I. Anfall		Bemerkungen
			Tag nach Fütterung	Spirochäten maximal	
2. II. 1925					
6. Kontrolle	15—20 g	3 Tropfen	6. Tag	++++	† im Anfall
7. „	15—20 „	3 „	6. „	++++	† „ „
8. „	15—20 „	5 „	6. „	(n. notiert)	
9. „	15—20 „	5 „	6. „	++++	† „ „
1. „	5 Tage, 2 g	2 „	—	—	
2. „	5 „ 2 „	2 „	—	—	
3. „	5 „ 2 „	2 „	—	—	
4. „	5 „ 2 „	2 „	—	—	
5. „	5 „ 2 „	2 „	—	—	
3. II. 1925					
6. Kontrolle	15—20 g	3 „	—	—	
7. „	15—20 „	3 „	8. Tag	+	
8. „	15—20 „	5 „	8. „	+ W	
9. „	15—20 „	5 „	6. „	+	
1. „	9 Tage, 3,5 g	2 „	—	—	
2. „	9 „ 3,5 „	2 „	—	—	
3. „	9 „ 3,5 „	2 „	—	—	
4. „	9 „ 3,5 „	2 „	—	—	
5. „	9 „ 3,5 „	2 „	—	—	
7. I. 1925					
7. Kontrolle	15—20 g	2 „	6. Tag	++++	
8. „	15—20 „	2 „	10. „	++++	
9. „	15—20 „	5 „	6. „	++++	
10. „	15—20 „	5 „	6. „	+++	
1. „	2 Tg. (ca. 1 g)	2 „	—	—	
3. „	2 „ „ 1 „	2 „	—	—	
4. „	2 „ „ 1 „	2 „	—	—	
5. „	2 „ „ 1 „	2 „	3. Tag	++	
6. „	2 „ „ 1 „	2 „	6. „	+	

Das Gesamtresultat aller Versuche ist aus Tab. 3 ersichtlich.

Tabelle 3. *Übersichtstabelle aller Versuche.*

Zahl der Mäuse	Gewicht in g	Alter in Tagen	Zahl der verfütt. Blutstropfen	Infektion negativ Mäuse	Infektion positiv Mäuse	Inkubation	Maximaler Spirochätengehalt	Resulta[illegible]
22 erwachsene	5—20	47 und älter	2 -5	1 (= 5%)	21 (= 95%)	2—10 Tage, durchschnittlich (111 : 21) 5,3 Tage	+++ und ++++ bei 19, + bei 2 Tieren	95% I[illegible] tion pos[illegible] 87% [illegible]
50 Säuglinge	1—5	1—9	1—2	32 (= 64%)	18 (= 36%)	2—6 Tage, durchschnittlich (63 : 18) 3,5 Tage	+ SW bei 12, (= 24%), + bei 4 = 8%, ++ bei 2 = 4%	64% I[illegible] negat[illegible] Inf. [illegible] 8% ([illegible] mittels[illegible]

Als Resultat der Fütterungsversuche mit Recurrensblut ergibt sich eine wesentlich größere Widerstandsfähigkeit der jungen Tiere dieser Krankheit gegenüber. Die älteren Mäuse erkranken nach Infektion per os in 95% der Fälle. Die Dauer des 1. Anfalles (4—5 Tage), die Höchstzahl der Spirochäten im Blut während desselben (++++) und die Mortalität waren bei ihnen die gleichen, wie nach der üblichen intraperitonealen oder subcutanen Infektion. Die Virulenz des Stammes war zu verschiedenen Zeiten des Jahres deutlich verschieden, zur Zeit der Fütterungsversuche betrug die Sterblichkeit der erwachsenen Mäuse ca. 30%, einige Monate später bis zu 70—80%, die Dauer des ersten Anfalles verkürzte sich dabei auf 3—4 Tage.

Bei den kleinen Tieren war dagegen die Infektion nach Fütterung in 64% der Fälle überhaupt nicht nachweisbar, bei 24% traten spärliche (+sw — +) und nur in 12% der Fälle mäßig zahlreiche (++) Spirochäten im Blut auf. *Während der Beobachtungszeit starb kein einziges saugendes Tier.* In einem Versuche fiel der Gewichtsunterschied der Säuglinge nach Beendigung der Beobachtung auf. Es zeigte sich beim Wiegen, daß die Tiere, die erkrankt waren, um das doppelte im Gewichte hinter den verschonten zurückgeblieben waren, so daß Gewichtsunterschiede als Kriterium einer gelungenen Infektion bei jungen Tieren mitherangezogen werden können.

Rezidive wurden während der Beobachtungszeit bei kleinen und größeren Mäusen beobachtet. Auch dabei zeigte sich derselbe Unterschied zugunsten der Säuglinge, insofern als die Relapse bei ihnen seltener und in geringerem Grade auftraten.

Über die *Durchtrittsstellen der Spirochäten* im Verlaufe des Verdauungsrohres lassen sich bisher keine näheren Angaben machen. Vermutlich erfolgt bereits im Mundrachenraume das Hindurchschlüpfen der ersten spärlichen Erreger.

Gegenüber der üblichen intraperitonealen oder subcutanen Impfung ist die *Inkubation nach Verfütterung* von Recurrensblut bei älteren und jungen Tiefen *deutlich verzögert.* Das erklärt sich wohl ungezwungen dadurch, daß trotz Zuführung sehr großer Infektionsmengen nur eine spärliche Zahl von Erregern in lebens- und infektionsfähigem Zustande in die Blutlymphbahn übertritt. Das Bild der verlängerten Inkubation nach Verfütterung entspricht etwa demjenigen nach intraperitonealer oder subcutaner Infektion mit einer stark verdünnten Spirochätenaufschwemmung oder mit Blut, Liquor oder Hirnaufschwemmung mit spärlichem Parasitengehalt. Auch in diesen Fällen erscheinen die Erreger im peripheren Blute verzögert, und zwar bis zu 10 Tagen nach der Impfung.

Bemerkenswert war die weitere Beobachtung, daß *bei den an Recurrens erkrankenden Säuglingen,* obwohl bei ihnen die Infektion im Durchschnitt viel leichter verläuft, dennoch *die Spirochäten im peripheren Blute früher nachweisbar waren, als bei den älteren Tieren* desselben Versuches. Die Inkubation betrug bei den jungen Mäusen 2—6, im Durchschnitt 3,5 Tage, bei größeren Tieren 3—10, im Durchschnitt 5, 3 Tage. Es ist durchaus möglich, daß bei den jungen Tieren eine Anzahl von Infektionen uns entgangen sind, bei denen die Erreger vielleicht nur sehr spärlich im Blut auftraten oder frühzeitig wieder verschwanden.

Zum Vergleich mit den geschilderten Beobachtungen nach Fütterung haben wir einige Versuche mit *parenteraler Infektion junger und älterer Mäuse* angestellt. In 2 Versuchen wurden fünf 1—3 Tage alte und sieben 13—15 g schwere Mäuse mit je 0,1 ccm einer Aufschwemmung von Recurrensblut intraperitoneal infiziert. Obwohl die Infektionsdosis für die kleineren Tiere im Verhältnis zum Körpergewicht das mehrfache betrug der für die größeren Tiere, zeigte sich auch hier deutlich die größere Widerstandsfähigkeit der Säuglinge, die besonders deutlich in der wesentlich geringeren Zahl der Erreger am nächsten und dem darauf folgenden Tage nach der Impfung zum Ausdruck gelangte.

Eine Reihe von Fragen sind durch die bisherigen Versuche nicht gelöst worden. Dazu gehört die Abgrenzung des Alters, bis zu welchem die erhöhte Resistenz der jungen Tiere beobachtet wird. Es ist zu untersuchen, ob die Saugeperiode ausschlaggebend ist. Ferner sind wir mit Versuchen beschäftigt, zu entscheiden, ob die nach Verfütterung nachweisbaren Spirochäten und Trypanosomen die Eigenschaften des Ausgangsstammes zeigen, sowohl was die Virulenz, als auch was das immunisatorische Verhalten betrifft.

Zusammenfassung. Bei erwachsenen Mäusen sind nach Fütterung mit Recurrensblut die Spirochäten, massive Infektion vorausgesetzt, in 95% der Fälle nach 3—10 Tagen nachweisbar.

2. Die Infektion verläuft bei ihnen alsdann ebenso schwer, wie nach subcutaner oder intraperitonealer Infektion. Spirochätenzahl des Blutes (++++), Dauer des 1. Anfalles (4—5 Tage), Sterblichkeit (ca. 30%) waren in beiden Fällen gleich.

3. Bei Mäusesäuglingen ist dagegen in 64% der Fälle eine Blutinfektion überhaupt nicht nachweisbar, in 24% tritt eine leichte Erkrankung, in 12% eine mittelstarke (++), in keinem Falle eine schwere oder tödliche Infektion ein.

4. Dagegen ist die Inkubation nach der Fütterung bei jungen Mäusen kürzer, nämlich durchschnittlich 3,5 gegen 5,3 Tage bei erwachsenen Tieren.

Literaturverzeichnis.

Eguchi, ib. **104**, 239. — *Neufeld*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 471. — *Rabinowitsch*, Berlin. klin. Wochenschr. **1907**, 1459. — *Werner*, ib. **103**, 157.

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“. Abteilung für Chemotherapie. — Geh. Rat Prof. *F. K. Kleine.*)

Beitrag zur Immunbiologie der Trypanosomen.

Über Stammeinheit und Arteinheit des Trypanosoma brucei.

Von

Dr. H. Kroó,

Assistent am Institut.

Die Identifizierung resp. Artabgrenzung der pathogenen Trypanosomen ist eins der schwierigsten, praktisch wie theoretisch wichtigsten Probleme der Trypanosomenforschung. Die Parasiten zeigen sich, insbesondere wenn sie auf verschiedene Tierarten übertragen werden in bezug auf Größe und Gestalt so veränderlich, daß die Morphologie nicht zur Grundlage einer Einteilung dienen kann (*R. Koch* u. a.). Ebensowenig gewährleistet die mehr oder weniger ausgesprochene „stationäre“ oder „translatorische“ Bewegung eine Basis für eine Einordnung. Wir finden nämlich nicht selten, daß Parasiten (Tryp. vivax), die heute lebhaft durch das Gesichtsfeld gehen, einige Wochen später bei erneuter Blutuntersuchung sich nur an Ort und Stelle bewegen. Die Abgrenzung nach geographischen Gebieten ermöglicht die Unterscheidung verhältnismäßig weniger Arten; so kommt z. B. Tryp. equinum nur in Südamerika, dagegen Tryp. equiperdum in Europa, Nordafrika, Südafrika und Kanada vor.

Vielfach wird die Übertragung durch gewisse Glossinen als artspezifisch angesprochen. Der Umstand aber, daß in Afrika unter geeigneten klimatischen Bedingungen jede der pathogenen Trypanosomenarten in jeder Glossinenspezies sich entwickeln kann (*Kleine*) beschränken den Wert der Beobachtung.

Nachdem die Entwicklung der Trypanosomen in der Fliege erwiesen war (*Kleine*), schlug *Roubaud* vor, den verschiedenen Gang der Entwicklung zur Differenzierung der Parasiten zu benutzen. Wir wissen, daß manche Parasiten aus dem Darm der Fliege in die Speicheldrüse wandern (*Bruce*), während andere sich auf den Rüssel beschränken (*Roubaud*) resp. auf Darm und Rüssel. So interessant vom zoologischen Standpunkt das verschiedene Verhalten der Trypanosomen in der Fliege ist, so kann man es zu einer Artabgrenzung nur in beschränktem Maße

verwenden, da gerade die Parasiten (Tryp. brucei, gambiense, rhodesiense), deren Identifizierung im Vordergrund unseres Interesses steht, in der Fliege genau den gleichen Entwicklungsgang durchmachen.

Kleine pflegt in Afrika die Trypanosomen zu differenzieren, indem er sie auf eine größere Anzahl verschiedener Tierarten verimpft und neben der Morphologie nach der spezifischen Pathogenität die Diagnose stellt. Gegen dieses Vorgehen erheben *Knuth* und *du Toit* den Einwand, daß die spezifische Pathogenität der Parasiten Schwankungen unterworfen sei.

Nach den gleichen Autoren stellt bei der Artbestimmung morphologisch ähnlicher Trypanosomen, die von *Laveran* und *Mesnil* geübte Methode der immunbiologischen Kreuzimpfung „zu Recht oder Unrecht die höchste Berufungsinstanz" dar. Das Vorgehen der französischen Forscher beruht auf der Annahme, daß Versuchstiere (meist Ziegen), die eine Trypanosomeninfektion überstanden haben, gegenüber einer wiederholten Infektion mit Trypanosomen der gleichen Art stets immun seien. Werden solche Tiere mit anderen Trypanosomen nachgeimpft, so erkranken sie. Im letzten Falle wird dann auf Artverschiedenheit des Parasiten geschlossen. Als Standardstämme werden dabei die im Institut Pasteur zu Paris fortgezüchteten Trypanosomenstämme verwendet. Auf Grund dieses Verfahrens wurde eine ganze Reihe von Arten unterschieden.

Ein im Prinzip gleiches Verfahren ist die immunbiologische Kreuzimpfung nach Heilung von Trypanosomeninfektionen auf chemotherapeutischem Wege. Eine an Nagana erkrankte, auf der Höhe der Infektion geheilte Maus kann mit dem Ausgangsstamm nicht wieder infiziert werden; dagegen gelingt dies mit anderen Arten, z. B. Tryp. equiperdum.

Gegen die *Laveran*sche Methode haben schon *Koch*, *Kleine*, *Bruce* wiederholt Bedenken geäußert, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Die Bedenken werden verstärkt durch die genaueren Kenntnisse über Rezidivstammbildung (*Ehrlich*). *Knuth* und *du Toit* führen mehrere Beispiele an, aus denen die Unsicherheit des Verfahrens sich ergibt. So sollen Mäuse, die eine Infektion mit Tryp. congolense, Kamele und Esel, die eine mit Surra überstanden haben, nach *Lingard* keine Immunität zeigen. Ebenso konnten Ziegen und Schafe, die von einer Infektion mit Tryp. dimorphon geheilt worden sind, mit demselben Stamm wiederinfiziert werden. *Browning* fand, daß Mäuse, die gegen einen parafuchsinfesten Naganastamm nach Heilung durch Derivate von Paraoxybenzylidin immun geworden, nicht gegen eine Infektion mit einem normalen oder atoxylfesten Stamm geschützt waren. Ob der parafuchsinfeste Stamm *Brownings* ein Rezidivstamm war — was bei der Beurteilung der Resultate von prinzipieller Wichtigkeit ist —, war aus

Tabelle 1.

Maus	Tag 1	2	3		4		5	6	7	8
1	Infektion mit St. „Prowazek"	+	++	Kaliumantimonyltartarat 1 : 1000, 0,2 ccm pro 20 g Maus	0	Infektion mit St. „Prowazek"	0	0	0	0
2		+	++		0		0	0	0	+
3		+	++		0		0	0	0	0
4		+	++		0		0	0	0	0
5		+	++		0		0	0	0	0
6		+	++		0		0	0	0	0
7		+	++		0		0	0	0	0
8		+	++		0		0	0	0	+
9		+	++		0	Infektion mit St. „Ferox"	+	++	†	
10		+	++		0		+	++	†	
11		+	++		0		+	++	†	
12		+	++		0		+	++	++	†
13		+	++		0		+	++	†	
14		+	++		0		+	++	++	†
15		+	++		0		+	++	†	
16		+	++		0		+	++	†	
17		+	++		0	Infektion mit St. „Inst. Pasteur"	+	++	†	
18		+	++		0		+	++	†	
19		+	++		0		+	++	†	
20		+	++		0		+	++	†	
21		+	++		0		+	++	†	
22		+	++		0		+	++	†	
23		+	++		0		+	++	†	
24		+	++		0		+	++	†	

der Arbeit nicht ersichtlich. Der atoxylfeste Stamm ist nach dem mitgeteilten Protokoll sicher ein Rezidivstamm. Unter diesen Bedingungen lassen die Versuche *Brownings* keinen zwingenden Schluß zu.

Eigene Versuche, die ich mit einem Stamm von Nagana Prowazek und seinen arzneifesten Modifikationen anstellte[1]), hatten folgendes Ergebnis: Mäuse, die mit dem normalen Stamm infiziert und mit Brechweinstein abgeheilt waren, konnten sowohl mit dem salvarsanfesten, wie mit dem „Bayer 205"-festen Stamm wieder infiziert werden. Ebenso verhielten sich die mit dem „Bayer 205"-festen Stamm infizierten Mäuse dem normalen und salvarsanfesten Stamm gegenüber. Diesen mit arzneifesten Stämmen ausgeführten Versuchen möchte ich aber keinen ausschlaggebenden Wert bei der Beurteilung der *Laveran*schen Methode beimessen. Hier handelt es sich um Stämme, die durch konstante Vererbung erworbener Eigenschaften (Arzneifestigkeit) Dauermodifikationen darstellen. Die Vorgänge der Immunitätsbildung mögen bei ihnen deshalb nicht die gleichen sein. Die Arzneimodifikationen des

[1]) Es handelt sich um die von Herrn Dr. *R. Schnitzer* gefestigten Stämme, die sicher keine Rezidivstämme sind. Er wird darüber in anderem Zusammenhang berichten.

Tabelle 2.

Maus	Tag 1	2	3		4		5	6	7	8
1	Infektion mit St. „Ferox“ (Maus 1–24)	+	++	Kaliumantimonyltartarat 1 : 1000, 0,2 ccm pro 20 g Maus (Maus 1–24)	0	Infektion mit St. „Prowazek“ (Maus 1–8)	+	++	†	
2		+	++		0		+	++	†	
3		+	++		0		+	++	†	
4		+	++		0		+	++	†	
5		+	++		0		+	++	†	
6		+	++		0		+	++	†	
7		+	++		0		+	++	†	
8		+	++		0		+	++	†	
9		+	++		0	Infektion mit St. „Ferox“ (Maus 9–16)	0	0	0	+
10		+	++		0		0	0	0	0
11		+	++		0		0	0	0	0
12		+	++		0		0	0	0	0
13		+	++		0		0	0	0	0
14		+	++		0		0	0	0	0
15		+	++		0		0	0	0	0
16		+	++		0		0	0	0	0
17		+	++		0	Infektion mit St. „Inst. Pasteur“ (Maus 17–24)	+	++	++	†
18		+	++		0		+	++	++	†
19		+	++		0		+	++	++	†
20		+	++		0		+	++	†	
21		+	++		0		+	++	++	†
22		+	++		0		+	++	†	
23		+	++		0		+	++	†	
24		+	++		0		+	++	†	

Ausgangsstammes, die alle sicher keine Rezidivstämme sind, haben vielleicht infolge der langdauernden Vorbehandlung mit chemotherapeutischen Agenzien ihre biologische Struktur so tiefgreifend verändert, daß sie sich im immunbiologischen Versuch — mutatis mutandis — wie Rezidivstämme verhalten.

Deutlich wird aber die Unsicherheit der Methode durch die Versuche veranschaulicht, die ich mit drei in europäischen Laboratorien in Mäusepassagen fortgezüchteten und als reine Naganastämme bezeichneten Trypanosomen ausführte, indem ich sie einer gegenseitigen, immunbiologischen Prüfung unterworfen habe. — Folgende Stämme standen mir zur Verfügung:

1. Tryp. brucei (*Stamm „Prowazek“*) aus der Abteilung für Chemotherapie des Instituts „Robert Koch“ Berlin.

2. Tryp. brucei (*Stamm „Ferox“*) aus dem Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a. M.

3. Tryp. brucei, Stamm aus dem *Institut Pasteur* zu Paris.

Die Versuchstechnik war die folgende: In *fortgeschrittenem* Krankheitszustande (10—20 Trypamosomen im Gesichtsfeld Ok. 2, Obj. Apochromat X, Zeiss) werden die Erreger durch Kaliumantimonyltartarat

Tabelle 3.

Maus	Tag 1	2	3		4		5	6	7	8
1	Infektion mit „St. Inst. Pasteur“	+	++	Kaliumantimonyltartarat 1 : 1000, 0,2 ccm pro 20 g Maus	0	Infektion mit St. „Prowazek“	+	++	†	
2		+	++		0		++	†		
3		+	++		0		++	†		
4		+	++		0		+	++	†	
5		+	++		0		++	†		
6		+	++		0		+	++	†	
7		+	++		0		++	†		
8		+	++		0		++	†		
9		+	++		0	Infektion mit St. „Ferox“	+	++	†	
10		+	++		0		+	++	++	†
11		+	++		0		+	++	†	
12		+	++		0		+	++	†	
13		+	++		0		+	++	†	
14		+	++		0		+	++	++	†
15		+	++		0		+	++	†	
16		+	++		0		+	++	†	
17		+	++		0	Infektion mit St. „Inst. Pasteur“	0	0	0	0
18		+	++		0		0	0	0	0
19		+	++		0		0	0	0	0
20		+	++		0		0	0	0	0
21		+	++		0		0	0	0	0
22		+	++		0		0	0	0	0
23		+	++		0		0	0	0	0
24		+	++		0		0	0	0	0

1: 1000 Aqu. dest., 0,2 ccm pro 20 g Maus abgetötet. Nach 24 Stunden folgt die Prüfung auf Immunität demselben Stamm, und im Kreuzversuch den beiden anderen Brucei-Stämmen gegenüber in den möglichen 6 Variationen. Die Tab. 1, 2 und 3 veranschaulichen das Resultat.

Bevor ich kurz die Tabellen erläutere, sei auf das Verhalten meiner Stämme gegenüber dem Brechweinstein hingewiesen. Eine durch Brechweinstein erzielte dauernde Heilung gehört zu den Seltenheiten. Die durch Heilung trypanosomenfreigemachten Tiere bleiben im Durchschnitt 7 Tage ohne mikroskopisch feststellbare Blutinfektion. Frühestens treten die Rezidive am 4. Tage auf, doch habe ich Fälle beobachtet, wo bei den Mäusen erst 36 resp. 45 Tage nach erfolgter Heilung die Trypanosomen auftraten. Auch sehen wir bisweilen Rezidive, die ohne medikamentösen Eingriff zurückgehen, um dann nach einem Intervall wieder zu erscheinen.

Wie aus den Tabellen ersichtlich, konnte ich *alle drei untersuchten Stämme von Tryp. brucei durch den gekreuzten Immunitätsversuch ebenso auseinanderhalten, als wären sie drei besondere Arten*. Mäuse, die sich dem Stamm brucei „Prowazek“ gegenüber als immun erwiesen, konnten mit dem Stamm Ferox und mit dem aus dem Pasteur-Institut wieder-

infiziert werden; ebenso waren die Ferox-immunen Tiere für den Stamm Prowazek und Institut Pasteur, Paris, empfänglich, wie endlich eine Wiederimpfung bei Pasteur-immunen Tieren mit dem Stamm „Prowazek" und „Ferox" haftete. Dabei verläuft die Infektion ohne Inkubationsverzögerung, und die Tiere verenden nach 2- oder 3mal 24 Stunden. Die Infektion verläuft ähnlich wie bei gesunden Mäusen.

Den Stamm Tryp. pecaudi des Instituts Pasteur, Paris[1]), habe ich gleichfalls in den Bereich meiner Untersuchungen gezogen. Der Stamm wurde auf Grund des immunbiologischen Verfahrens von *Laveran* als besondere Art abgegrenzt. Im Kreuzverfahren verhielt sich der Stamm allen drei Brucei-Stämmen, ebenso wie die Brucei-Stämme dem Pecaudi-Stamm gegenüber, immunisatorisch verschiedenartig. Der Stamm ist durch Brechweinstein weniger gut beeinflußbar (ungefähr 50% Heilung), dementsprechend treten die Rezidive auch früher auf.

Die leichte Modulationsfähigkeit und Variabilität scheint den Trypanosomen — worauf *R. Koch* schon hinwies — ein ausgesprochener Charakterzug zu sein. Sicher ist dies — es sei in diesem Zusammenhange bemerkt — nicht nur bei den Trypanosomenerkrankungen, sondern überhaupt bei den rezidivierenden Krankheitserregern, so bei Rückfallfieber und Syphilis, von Bedeutung. *Kudicke, Feldt* und *Collier* konnten zeigen, daß die Zahl der möglichen Modifikationen bei Recurrens schon während eines Krankheitsverlaufes wesentlich größer ist, als die Zahl der durchschnittlich vorkommenden Anfälle. *Toyoda* hat auf Grund immunbiologischer Verschiedenheiten allein in der Mandschurei mehrere „Arten" von Recurrens feststellen können, *Brumpt* auf demselben Wege 4 Arten von Hühnerspirochäten. Recurrensspirochäten, die eine Zeckenpassage durchgemacht haben, fand *ich* dem Passagestamm gegenüber immunbiologisch verschieden. Endlich hat *Kolle* neuerlich immunbiologische Verschiedenheit zweier Syphilisstämme (Stamm *Nichols* und *Kutznytzki*) gezeigt.

Nimmt man den *Laveran*schen Standpunkt ein, so würden mindestens zwei der von mir untersuchten Naganastämme keine echten Bruceistämme sein, was kaum anzunehmen ist. Auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen kann man infolge von Immunitätsunterschieden nicht auf Artverschiedenheiten schließen, sonst müßte man das Vorkommen mehrerer Bruceiarten annehmen. Offenbar handelt es sich hier um Variationen, die von einer gemeinsamen Grundform ausgehen, wobei die Unterschiede durch Fortzüchtung in Linien zu erklären wären.

Schlußsätze.

1. Drei Laboratoriumsstämme von Tryp. brucei verschiedener Herkunft wurden im immunbiologischen Kreuzversuch gegeneinander aus-

[1]) Beide Pariser Stämme verdanke ich Herrn Prof. *Ivanow* aus Paris.

gewertet. Dabei erwiesen sich die drei Stämme immunbiologisch verschieden. Ähnlich verhielt sich ein von *Laveran* als besondere Art abgegrenzter Stamm von Tryp. pecaudi.

2. Die immunbiologische Reaktion ist *stammspezifisch* und als Methode der Artabgrenzung unzuverlässig.

3. Auf Grund dieser Erfahrungen scheint uns zur schnellen Diagnosestellung die Verimpfung eines Trypanosomenstammes auf viele Versuchstiere verschiedener Art noch immer in erster Linie empfehlenswert. Die spezifische Pathogenität ist das wichtigste Charakteristikum der Art. Daß daneben alle morphologischen und sonstige Besonderheiten zur Beurteilung des fraglichen Trypanosomas herangezogen werden müssen, ist selbstverständlich. Zu einer derartigen Prüfung eignen sich allerdings nur natürliche Parasitenstämme, d. h. solche, die von dem durch Glossinenstich infizierten Tiere direkt abgeimpft wurden. Zur Prüfung von Stämmen, die man in Laboratorien im Laufe der Zeit in ihrer spezifischen Pathogenität und Virulenz kunstvoll veränderte, eignet sich die Methode nicht.

(Aus der Bakteriologisch-Serologischen Abteilung der Höchster Farbwerke.)

Weitere Untersuchungen über die aktive Immunisierung unterernährter Tiere.

Von

R. Bieling.

Es konnte früher gezeigt werden, daß unterernährte Tiere auf Bakteriengifte nicht mehr in der gleichen Weise reagieren wie normal ernährte Tiere. Dabei war es einerlei, ob diese Unterernährung bzw. der Wachstumsstillstand dadurch zustande kam, daß man den Tieren ein an sich zweckmäßig zusammengesetztes Futter in zu geringer Menge reichte oder ob man ihnen beliebige Mengen einer zwar calorisch hochwertigen, jedoch vitaminfreien Nahrung gab. Quantitative und qualitative Unterernährung waren also in gleicher Weise wirksam[1]).

Weiterhin war gezeigt worden, daß vitaminfreie Ernährung die Ausbildung einer antitoxischen Immunität gegen Tetanus bei Ratten schwer schädigt und daß die Vitamin C-freie Skorbutnahrung beim Meerschweinchen die Ausbildung einer antitoxischen Immunität gegen Diphtheriegift hemmt[2]).

Die folgenden Versuche schließen hier an, indem sie zeigen, daß auch *Hunger* schlechthin, also Verminderung einer zweckmäßig zusammengesetzten Nahrung *die aktive Immunisierung hemmte*.

Versuch 1.

In diesem Versuch wurde folgendes Futter verwandt: 300 g Reis werden mit 500 ccm frischer Vollmilch verkocht, 1 Teelöffel Zucker und etwa $^1/_2$ g Salzgemisch nach *MacCallum* und *Simmonds* werden zugegeben. 6 junge, wachsende Ratten mit einem Anfangsgewicht von 49—59 g hungern zuerst 2 Tage vollständig bei Wasser. Dann werden ihnen täglich zusammen 50 g der obigen Nahrung gegeben. Am 5. Tage ist eines der Tiere tot und von den übrigen bis auf die Haut aufgefressen. Die Hungertiere werden nun einzeln gesetzt und erhalten täglich

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**. 518. 1925.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**, 631. 1925.

zuerst 5 g, später 7 g und gelegentlich auch 10 g. Sie nehmen dabei in 22 Tagen des Versuchs sämtlich dauernd an Gewicht ab, und zwar:

von 52 auf 39 g
„ 55 „ 44 „
„ 59 „ 43 „
„ 57 „ 43 „
„ 57 „ 44 „

Gleichzeitig erhalten 3 Ratten von 45, 45 und 50 g dieselbe Nahrung in beliebiger Menge. Ihr Gewicht steigt in der gleichen Zeit auf 83, 79 und 73 g.

Die hungernden, abnehmenden und die gut genährten, zunehmenden Ratten werden mit Formol-Tetanusgift immunisiert, und zwar erhalten sie am 2. und 6. Tag nach Beginn der beschriebenen Kost je 0,5 g, am 10. Tag 1,0 und am 15. Tag 2,0 des Antigens subcutan. Am 22. Tag wird allen Versuchstieren zugleich mit 2 unbehandelten Kontrolltieren von 83 und 50 g eine vorher geprüfte Mischung von Tetanustoxin und Antitoxin, und zwar ein L + 3-Gemisch injiziert. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 1.

	1d	2d	3d *)	4d	5d	6h
	Immunisierte Hungerratten.					
1	⊙	+	†			
2	⊙	+		†		
3	⊙?	O		O	O	O
4	⊙	+	†			
5	⊙	+		±	+	+
	Immunisierte, reichlich genährte Ratten.					
6	O	O		O	O	O
7	O	O		O	O	O
8	O	O		O	O	O
	Nicht immunisierte Ratten.					
9	⊙?	+	†			
10	⊙	+	†			

*) 3d = Sonntag; O = gesund; ⊙ = beginnender Tetanus; + = deutlicher Tetanus; die Anzahl der — zeigt die Ausdehnung des Tetanus an.

Die Unterernährung ist es also, welche die Ausbildung einer aktiven, antitoxischen Immunität der Versuchstiere hemmt. Der Hunger schädigt den Körper so, daß er nicht mehr die volle Fähigkeit zur Abwehrreaktion gegen Bakteriengifte erwirbt. Dabei ist es einerlei, ob dieser Hungerzustand dadurch zustande kommt, daß zu wenig Nahrung gereicht wird, oder daß eine Nahrung verzehrt wird, welcher einer oder mehrere der verschiedenen als Vitamine bezeichneten Stoffe fehlen.

In der Praxis wird sich wohl zumeist quantitative und qualitative Unterernährung kombinieren, einerlei ob Krieg und Kriegsfolge oder

schlechte soziale Lage die Ursachen des Hungers sind. Nur bei den Nährschädigungen der Säuglinge, welche ja weniger durch die Unmöglichkeit, die notwendigen Nährstoffe herbeizuschaffen, als vielmehr durch die Unkenntnis der richtigen Ernährungsweise herbeigeführt werden, kommen vielleicht reinere Avitaminosen vor. Immer aber wird man in solchen Fällen damit rechnen müssen, daß die Abwehrfunktion des Körpers gegen Bakteriengifte mehr oder minder lahm gelegt wird.

Mit *Meerschweinchen* wurden einige Hungerversuche in gleicher Richtung gemacht. Dabei wurden jedoch niemals so scharfe Unterschiede erzielt. Der Durchführung von Reihenversuchen stellte sich vor allem hindernd in den Weg, daß diese schon erwachsenen Meerschweinchen auf die Nahrungsentziehung häufig interkurrent eingingen, so daß die Versuche nicht bis zu Ende durchgeführt werden konnten. Die junge wachsende Ratte erscheint jedenfalls nach den bisherigen Erfahrungen als das geeignetere Tier für die Prüfung der hier angeschnittenen Frage nach der Wirkung des Hungers auf die Entstehung der Immunität, während die Beziehungen zwischen Avitaminose und Antikörperbildung auch am Meerschweinchen untersucht werden konnten.

Diese durch den Hunger verursachte Hemmung der Entstehung einer aktiven Immunität gegen das Tetanus-Toxin, so wie sie dann bei der Prüfung am immunisierten Tier durch die Injektion eines unterneutralisierten Toxin-Antitoxin-Gemisches festgestellt und gemessen wird, kann zwei Ursachen haben: Einmal wäre es möglich, daß während der Immunisierungszeit zu wenig Antitoxin von den Hungertieren gebildet wird, so daß dieselben bei der Injektion der Prüfungsgiftmenge über zu geringe Mengen fertigen Antitoxins verfügen, zum anderen wäre aber auch möglich, daß lediglich die potenzielle Immunität, d. h. die Fähigkeit des Körpers, rasch mit Abwehrmaßnahmen auf die Giftinjektion zu reagieren, bei den Hungertieren in geringerem Grade sich ausbildete, als bei den gut ernährten Kontrolltieren. Wenn die erste Vermutung richtig ist, so müßten die unterernährten Tiere bei der Immunisierung weniger Antikörper bilden, ihr Serum müßte einen geringeren Antitoxintiter besitzen als dasjenige der gut ernährten Tiere. Dies ist denn auch tatsächlich der Fall, wie die folgenden Untersuchungen ergeben.

Versuch 2.

3 Ratten werden bei Hungerkost in derselben Weise gehalten wie im Versuch 1, und ebenso wie dort während der Hungerzeit mit Tetanus-Formolgift immunisiert. Ihr Anfangsgewicht betrug 48, 56 und 56 g, ihr Endgewicht 44, 44 und 47 g. 3 mit derselben Nahrung reichlich gefütterte Ratten werden in der gleichen Weise immunisiert und nehmen während der Immunisierungszeit von 42, 44 und 45 g auf 94, 85 und 64 g zu. 21 Tage nach der 1. immunisierenden Injektion werden die 6 Tiere entblutet und ihr unverdünntes Serum mit der Tetanus-Testgiftdosis, wie sie zur staatlichen Prüfung des Tetanusserums benutzt wird, weißen Mäusen injiziert zur Prüfung ihrer antitoxischen Wirkung.

Die 3 Mäuse, welche das Tetanusgift in der Mischung mit unverdünntem Serum der 3 Hungerratten erhielten, starben an schwerem Tetanus 2 Tage nach der Injektion, und zwar nach 30—36 Stunden. Das Serum der einen gut genährten Ratte war nicht stärker. Auch hier starb die Maus, welche mit dem Gift das unverdünnte Serum erhalten hatte, am folgenden Tag. Dagegen verzögerte das Serum der beiden anderen gut genährten Ratten den Tetanustod der Prüfungsmäuse einmal um 1 Tag, das andere Mal um 2 Tage.

Die Menge der fertigen und sofort verfügbaren Antitoxine, welche die hungernden Tiere bei einer Immunisierung bilden, ist also durchschnittlich kleiner als diejenige, welche gut ernährte Tiere auf denselben Reiz hin produzieren. Diese Unterschiede in der Menge der sofort verfügbaren fertigen Tetanus-Antitoxine zwischen den gut und schlecht ernährten Tieren werden also für die Erklärung der verschieden starken antitoxischen Immunität der verschieden ernährten Tiere herangezogen werden müssen. Wenn die Unterschiede zwischen den beiden Tiergruppen in dem obigen Versuch nicht so groß erscheinen wie in den früheren Versuchen, so muß darauf hingewiesen werden, daß die hier gewählte indirekte Prüfung, d. h. die Auswertung des Antikörpergehaltes des Serums an einem anderen Tier innerhalb der hier möglichen Versuchsbedingungen aus versuchstechnischen Gründen keine so große Ausschläge möglich machte. Jedenfalls wird man in dem geringeren Vorrat der immunisierten Hungertiere an fertigem Antitoxin mit einen Grund der verminderten antitoxischen Immunität immunisierter Hungertiere gegen Tetanusgift sehen dürfen.

Andererseits war damit zu rechnen, daß der Hunger die Antikörperbildung nicht lähmt im eigentlichen Sinn, sondern nur verzögert, d. h., daß nach einer längeren Zeitpause dennoch schließlich dieselbe Antikörpermenge produziert wird, so wie sie von normal ernährten Tieren auf den gleichen Immunisierungsreiz hin bereits in kürzerer Zeit gebildet wird. Mit dieser Möglichkeit war um so mehr zu rechnen, als eine solche *Verzögerung der Antikörperbildung*, welche schließlich dennoch zum gleichen Ziel führt, in den auch sonst sehr beachtlichen Untersuchungen von *O'Brien* und seinen Mitarbeitern unter anderen Bedingungen beobachtet wurde[1]). Die Prüfung dieser Frage wurde folgendermaßen durchgeführt:

Versuch 3.

8 Ratten werden in der gleichen Weise wie im vorhergehenden Versuch immunisiert und mit derselben Hungerkost dabei ernährt. 2 gehen interkurrent ein. Gleichzeitig werden 8 Tiere mit derselben Kost reichlich ernährt. 21 Tage nach der 1. immunisierenden Injektion haben die Hungertiere ihr anfängliches Durchschnittsgewicht von 46 g behalten, die gut ernährten Tiere dagegen haben ihr Anfangsgewicht fast verdoppelt. 3 beliebige Tiere werden nun aus jeder Serie herausgenommen und erhalten ein Tetanus-L + 3-Gemisch intramuskulär mit folgendem Ergebnis:

[1]) The Brit. Med. Journal 1924, S. 1095.

Tabelle 2.

Hungerratten		Gut genährte Ratten		Nicht immunisierte Kontrollen
1. 47 g	† 2d	1. 88 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	45 g † 1½d
2. 38 g	† 7d	2. 78 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	70 g † 2d
3. 46 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	3. 63 g	überlebt, kein Tetanus	

Die bei gleichmäßiger Immunisierung erworbene *Immunität der Hungerratten* war also wiederum wie in den früheren Versuchen *geringer als diejenige der gut genährten Tiere.* Nunmehr werden die übrigen Hungertiere mit derselben Nahrung reichlich nach Belieben gefüttert, und sie nehmen innerhalb der nächsten 9 bis 14 Tage erheblich zu, und zwar durchschnittlich um 3 g pro Tag. Nunmehr wird derselbe Prüfungsversuch mit einem L + 3-Gemisch an diesen Tieren wiederholt mit folgendem Ergebnis:

Tabelle 3.

Frühere Hungerratten	Stets gut genährte Ratten		Nicht immunisierte Ratten
1. 80 g † 3d	1. 77 g	† 4d	1. 90 g † 2d
2. 97 g † 5d	2. 67 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	2. 65 g † 2d
3. 82 g überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	3. 76 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	
	4. 80 g	überlebt, Tetanus der injizierten Extremität	
	5. 75 g	überlebt, kein Tetanus	

Die Prüfung ergibt also, daß die früheren Hungerratten auch nach der nachträglich guten Ernährung noch eine geringere antitoxische Immunität besitzen als von Anfang an gut genährte Tiere.

Es gelang also durch nachträgliche reichliche Ernährung nicht, den hemmenden Einfluß, welchen die vor und während der Immunisierung bestehende Unterernährung auf die Antikörperbildung hervorruft, zu korrigieren. Der Hunger verursacht nicht etwa nur eine Verzögerung der Antikörperbildung, sondern er setzt die Immunkörperbildung überhaupt herab. In praktischer Hinsicht folgt hieraus, daß man den mangelhaften Impfschutz, welchen man bei einem unterernährten oder unzweckmäßig ernährten Kind beispielsweise bei der Diphtherieschutzimpfung erzielt hat, durch nachträglichen Übergang zur zweckmäßigen Ernährung oder Mast nicht mehr verbessern kann. *Maßgebend für den Impfeffekt ist vielmehr der Ernährungszustand, in dem sich der Impfling zu Beginn der Impfung und während der Immunkörperbildung befindet.*

Dabei mag noch besonders darauf hingewiesen werden, daß die letztgenannte Zeitspanne beim menschlichen Kind ganz erheblich größer ist als bei der jungen Ratte oder beim Meerschweinchen. Vielleicht sind die 10–15% Mißerfolge, welche man bei der Diphtherieschutzimpfung der Kinder zu verzeichnen hat, auf die eben erörterten Momente mit zurückzuführen.

Nachdem durch die Untersuchungen von *Steenbock* und seinen Mitarbeitern auf die *Bedeutung des ultravioletten Lichtes* für die Ernährung und das Wachstum junger Tiere hingewiesen war, schien es zweckmäßig, auch den Einfluß der Strahlung auf die Antikörperbildung unterernährter Tiere zu prüfen. Die sämtlichen früher erwähnten Versuche waren nämlich in Gläsern im Zimmer, also praktisch unter Ausschluß des ultravioletten Lichtes durchgeführt worden. Es sollte nunmehr noch untersucht werden, ob diese Ausschaltung des aktiven Teils des Tageslichtes für die beobachteten Differenzen etwa mit in Betracht käme. Zu diesem Zweck wurden 2 Serien junger wachsender junger Ratten bei der früher beschriebenen vitaminfreien Reisnahrung gehalten und nach dem mehrfach angeführten Schema mit Tetanus-Formol-Toxin immunisiert. Die eine Gruppe blieb während dieser vitaminfreien Ernährung und der gleichzeitigen Immunisierung in einem Glasgefäß im Zimmer, die andere Gruppe dagegen wurde in einem weitmaschigen Drahtkäfig tagsüber vor dem Fenster gehalten und war dort dem diffusen Tageslicht, gelegentlich auch einmal für kürzere Zeit dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Die Gewichtskurven der beiden Versuchsserien zeigten keinerlei Unterschiede. Die beiden Serien gediehen bei dem vitaminfreien Futter in gleicher Weise schlecht. Eine Prüfung der durch die Immunisierung erzielten antitoxischen Immunität 21 Tage nach der 1. immunisierenden Injektion ergab ebenfalls *keinerlei Unterschiede* der beiden Versuchsreihen. In beiden Fällen war die Mehrzahl der Tiere nicht oder nur ungenügend durch die Immunisierung geschützt.

Der Abschluß der Versuchstiere von der wirksamen Strahlung des Tageslichtes kann also nicht die Ursache der früher beschriebenen Unterschiede in der Immunisierbarkeit darstellen, ganz abgesehen davon, daß auch die früher erwähnten reichlich ernährten Kontrolltiere in der gleichen Weise vom ultravioletten Licht abgeschlossen gehalten wurden wie die Hungertiere bzw. vitaminfrei ernährten Tiere.

Zusammenfassung.

Bei jungen Ratten, welche während der Immunisierungszeit eine zweckmäßig zusammengesetzte Nahrung in ungenügender Menge erhielten, so daß ihr Wachstum stillstand, entstand eine geringere anti-

toxische Immunität als bei genügend ernährten, gleich alten Ratten. Hunger wirkt also genau so wie vitaminfreie Ernährung.

Bei der Hungerratte ist die Menge der fertigen Antitoxine nach der Immunisierung geringer als bei den gut ernährten Tieren. Meerschweinchen eignen sich für die Hungerversuche wenig.

Wenn die während der Immunisierungszeit hungernden Ratten nach Abschluß der Immunisierung reichlich ernährt werden, so wird der geringere Immunisierungseffekt während des Hungerns nachträglich nicht mehr ausgeglichen.

Abschluß des ultravioletten Teiles des Tageslichtes ist ohne Einfluß auf den Verlauf der Versuche.

Die Typhusmorbidität der männlichen und weiblichen Bevölkerung in Mecklenburg-Schwerin vor und nach dem Weltkriege.

Ein Beitrag zur Bewertung der Typhusschutzimpfung.

Von

Dr. K. Scheven,

Kreisarzt in Waren i. M.

In den letzten Jahren sind in der deutschen und ausländischen Literatur verschiedene Veröffentlichungen erschienen, die zu dem Ergebnis kommen, daß die im Kriege durchgeführte Typhusschutzimpfung der Heeresangehörigen sich auch jetzt noch daran bemerkbar mache, daß der geimpfte Teil der männlichen Bevölkerung jetzt wesentlich weniger an Typhus erkranke als die nichtgeimpften gleichaltrigen weiblichen Jahresklassen. In Deutschland hat im letzten Jahr *Hage*[1]) diese Beobachtungen bei den im Gebiete der verstärkten Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland 1921 und 1922 zur Anzeige gekommenen Typhusfällen bestätigt. *Abel*[2]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß auch in der Typhusmortalität jetzt die im Kriege geimpften Männer gegen die nichtgeimpften Frauen zurücktreten. Da aber alle bisher veröffentlichten Statistiken mit verhältnismäßig geringen Zahlen arbeiten, darf die Frage nach dem Wert der Typhusschutzimpfung überhaupt und besonders nach deren Dauerwirkung noch nicht als geklärt betrachtet werden, und *Abel* selber drückt den Wunsch aus, daß noch weitere umfassende Statistiken darüber aufgestellt werden möchten.

Ich habe deshalb sämtliche aus Mecklenburg-Schwerin in den Jahren 1900—1913 und 1919—1924 zur amtlichen Anzeige gelangten Typhuserkrankungen daraufhin durchgesehen, wie groß der Anteil der einzelnen Altersklassen bei den beiden Geschlechtern an den Erkrankungen ist*).

Mecklenburg bietet hierfür insofern günstige Verhältnisse, als es in den letzten Jahren eine überaus große Typhusmorbidität, eine höhere als die übrigen deutschen Länder, hatte und infolgedessen auf beschränktem Raum ein verhältnismäßig großes zur Statistik verwertbares Material zusammenkommt. Für die Jahre 1900—1913 wurden alle Fälle

*) Für die Überlassung des Materials danke ich dem Direktor des Landesgesundheitsamtes in Schwerin, Herrn Landesmedizinalrat Prof. *Pfeiffer*, auch an dieser Stelle.

gezählt, während für die Zeit von 1919—1924 die Erkrankungen der im Lande vorhandenen polnischen Schnitter und der russischen Kriegsgefangenen nicht berücksichtigt wurden, da diese zum größten Teil als nichtgeimpft betrachtet werden müssen.

Es ergab sich nun, daß sich die Erkrankungen, nach Lebensaltern geordnet, in den Jahren 1900—1913 und 1919—1924 in folgender Weise verteilen.

Tabelle 1.

Alter in Jahren	1900—1913		1919—1924	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0—20	1412	1212	804	755
21—45	1108	1025	399	810
über 45	228	274	199	226

In dieser Tabelle fällt sofort auf, daß die Altersklasse von 21—45 Jahren bei den Männern nach dem Kriege eine ganz erheblich geringere Morbidität aufweist als bei den Frauen, während vor dem Kriege die Erkrankungen bei den Männern etwas häufiger waren. Wenn diese Erscheinung mit der im Kriege bei den Männern vorgenommenen Typhusschutzimpfung im Zusammenhang steht, so muß sich die Abnahme der Erkrankungen bei den Männern zuerst bei den 1900 oder besser noch 1899 Geborenen zeigen, da von diesem Jahrgang an bis etwa zum Jahrgang 1870 die Männer als ziemlich vollzählig durchgeimpft gelten können. Ich habe daher, um nach dieser Richtung hin das Zahlenmaterial untersuchen zu können, die Annahme gemacht, daß das Geburtsjahr eines jeden Erkrankten soviel Jahre zurückliegt wie am Tage der Meldung sein Lebensalter angegeben ist, so daß z. B. für alle im Jahre 1920 als 20jährig Gemeldeten als Geburtsjahr 1900 angesetzt ist, obgleich ein Teil bereits 1899 geboren ist. Der hierdurch geschaffene kleine Fehler dürfte für diese Statistik ohne wesentliche Bedeutung sein.

In der Tabelle 2 sind bei den während der Jahre 1919—1924 aus Mecklenburg-Schwerin als typhuskrank Gemeldeten (ohne Schnitter und Kriegsgefangene) die Geburtsjahre in der eben beschriebenen Weise errechnet und in 5jährigen Abschnitten die Erkrankungsfälle für das männliche und weibliche Geschlecht getrennt zusammengestellt. Daneben ist die am 8. X. 1919 in Mecklenburg ortsanwesende Bevölkerung ohne Kriegsgefangene, ebenfalls nach Geburtsjahren und Geschlechtern getrennt, gesetzt. Hier zeigt sich, daß mit den Jahresklassen 1899—1895 der starke Abfall in der Zahl der Typhuserkrankungen bei den Männern einsetzt. Daß dieser starke Abfall sich nicht durch die geringere Zahl der männlichen Bevölkerung überhaupt erklären läßt, geht aus den danebengesetzten Einwohnerzahlen hervor. Bei allen mittleren Jahresklassen bis etwa zur Jahresklasse 1875 erkrankten die Männer wesentlich

Tabelle 2.

Geburtsjahr	Es erkrankten 1919—1924 in den verschiedenen Altersklassen an Typhus		Die Einwohnerzahl Mecklenburgs betrug am 8. X. 1919	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
1924—1920	30	32	—	—
1919—1915	79	80	19 518	18 975
1914—1910	232	204	32 294	31 828
1909—1905	250	228	34 084	33 166
1904—1900	273	287	37 354	34 654
1899—1895	96	243	27 234	32 991
1894—1890	86	184	22 500	28 509
1889—1885	66	124	20 543	24 557
1884—1880	58	126	18 449	21 398
1879—1875	52	81	19 388	21 645
1874—1870	60	68	18 881	19 579
1869—1865	52	47	17 341	17 443
1864—1860	29	42	14 984	15 365
Vor 1860	39	45	34 830	39 820

weniger an Typhus als die Frauen. Erst nach 1875 nähern sich die Erkrankungsziffern der Männer und Frauen wieder erheblich.

Der Schluß dürfte wohl berechtigt sein, daß die wesentlich herabgesetzte Typhusmorbidität der Männer der Jahresklassen 1899—1875 auf deren Teilnahme am Kriege und mangels anderer bekannter Ursachen auf die bei den Männern im Kriege vorgenommene Schutzimpfung zurückzuführen ist.

Tabelle 3.

Geburtsjahr	1919		1920		1921		1922		1923		1924	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
Nach 1900	102	94	202	194	127	109	66	66	175	189	157	124
1900—1871	56	137	111	254	60	113	44	52	90	175	80	132
Vor 1871	28	27	39	45	19	19	11	6	24	34	11	21

In Tab. 3 sind die Typhuserkrankungen der letzten 6 Jahre für jedes Jahr gesondert nach Lebensaltern geordnet. Die erste Gruppe bilden die nach 1900 Geborenen, die fast durchweg als ungeimpft gelten können. Die zweite Gruppe umfaßt die zwischen 1871 und 1900 Geborenen. Von dieser Gruppe muß der männliche Teil als geimpft gelten. Die letzte Gruppe umfaßt die vor 1871 Geborenen, also durchweg ungeimpfte Personen. Es zeigt sich in Tab. 3, daß das Überwiegen der weiblichen Erkrankungen bei der Gruppe der 1871—1900 Geborenen am ausgesprochensten in den Jahren 1919 und 1920, etwas weniger 1921, 1923 und 1924 ist. Nur im Jahre 1922 tritt das Überwiegen der männlichen Erkrankungsfälle nicht so deutlich hervor, doch kann das bei der geringen

Zahl der Erkrankungsfälle auf Zufälligkeiten beruhen. Im allgemeinen kann behauptet werden, daß bis zum Jahre 1924 die männliche Bevölkerung der Jahresklassen 1900—1871 noch erheblich seltener an Typhus erkrankte als die gleichaltrige weibliche.

Zusammenfassung.

In Mecklenburg-Schwerin zeigt sich seit 1919 eine deutliche Abnahme der Typhuserkrankungen der Männer in den mittleren Lebensjahren. Diese Abnahme muß, so lange andere stichhaltige Erklärungen fehlen, auf die bei den Männern im Kriege vorgenommene Typhusschutzimpfung zurückgeführt werden, und zwar macht sich dieser Impfschutz noch im Jahre 1924 bemerkbar. Vielleicht ist der Impfschutz sogar ein noch größerer als aus den angeführten Zahlen hervorgeht, da sich nicht feststellen läßt, wieviele von den erkrankten Männern wirklich ordnungsmäßig geimpft waren. Auch ist an die Möglichkeit zu denken, daß mancher früher schutzgeimpfte Mann zu Unrecht als typhuskrank gemeldet wurde, da bei ihm, als bei einer einsetzenden fieberhaften Erkrankung aus anderer Ursache ein hoher Agglutinationswert des Blutes gefunden worden war, das Vorliegen eines Typhus angenommen wurde.

Literaturverzeichnis.

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **92**, 9. 1924. — [2]) Zeitschr. f. Hyg. **103**, 223. — Ausführliche Literaturangabe siehe bei *Hage*, l. c.

(Aus dem Preuß. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“.
Abteilungsleiter: Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Versuche über Vererbung der Immunität gegen Pneumokokken.

Von
Prof. **Ch. Eguchi,** Dairen (Südmandschurei).

Nach den grundlegenden Versuchen von *Ehrlich* wird die erworbene Immunität von den Müttern auf die Nachkommenschaft übertragen. Die Immunität ist eine passive, die hauptsächlich durch den Antikörpergehalt der Milch der säugenden Tiere bewirkt wird. Daneben kommt für die ersten Lebenstage noch eine Übertragung mit dem Blute des Fötalkreislaufes während des intrauterinen Lebens in Betracht. Diese Immunität kann aber angesichts des schnellen Wachstums der Tiere nur eine sehr kurzdauernde sein. Eine Übertragung durch echte Vererbung ist bisher nicht gelungen. Weder gelang es *Ehrlich,* durch Paarung von gegen Abrin hochimmunen Männchen mit normalen Weibchen bei jungen Mäusen Immunität zu erzeugen, noch konnte eine Vererbung der von der Mutter übertragenen Immunität auf mehrere Generationen nachgewiesen werden. Dagegen bewies der Ammenversuch, bei dem die Jungen hochimmuner und normaler Mütter ausgetauscht wurden, daß die Immunität in den untersuchten Fällen eine rein passive war, indem die normalen Mäuse durch Aufnahme antikörperhaltiger Milch immun wurden, die immunen bei normaler Amme ihre Immunität einbüßten. *Ehrlichs* grundlegende Versuche beziehen sich auf die antitoxische Immunität gegen Ricin-, Abrin- und Tetanusgift. Bezüglich der antiinfektiösen Immunität liegen, abgesehen von einer vereinzelten Beobachtung von *Ehrlich* über Rotlaufimmunität, mehrere Mitteilungen vor, wonach auch hier die gleichen Gesetzmäßigkeiten herrschen; so stellte *Vaillard* an Kaninchen und Meerschweinchen die Vererbung der Immunität gegen Cholera und Hühnercholera, *Kleine* und *Möllers* an Hunden die Vererbung der Immunität gegen Piroplasmose fest. Im übrigen verweisen wir auf die ausgezeichnete Zusammenstellung von *Morgenroth* und *Braun* (im Handbuch von *Kolle-Wassermann* II. Aufl.).

Zu den menschlichen Erkrankungen, die gerade für das Säuglingsalter besonders gefährlich sind, gehören die durch Pneumokokken und Streptokokken verursachten. Da nun gegen diese Erreger neueren Untersuchungen zufolge Mäuse sich ausgezeichnet immunisieren lassen (*Yoshi-*

oka, Killian), so schien es von Interesse, einige Versuche in der Richtung anzustellen, ob diese Immunität auf die Jungen übertragen wird, um so mehr, als neuerdings wieder von mancher Seite die Auffassung vertreten worden ist, daß speziell die Immunität gegen Pneumokokken im wesentlichen auf einer besonderen zellulären Umstimmung beruhen und daß Antikörper dabei keine entscheidende Rolle spielen sollen. Ich habe mit Pneumokokken des Typus I Mäuse immunisiert und die Übertragung dieser Immunität auf die Nachkommenschaft untersucht. Es kam mir zunächst nur darauf an, den Nachweis zu führen, daß die jungen Tiere immun sind.

Am Kaninchen ist ein solcher Versuch bereits von *G.* und *F. Klemperer* 1891 angestellt worden. Sie fanden in einem Käfig, in welchem männliche und weibliche Kaninchen gegen Pneumokokken immunisiert waren, 6 Junge vor, die sie 3 Wochen nach der Geburt mit Pneumokokken injizierten (über Dosis und Virulenz der Kultur werden keine näheren Angaben gemacht): 5 Tiere überlebten, nur 1 starb an der Infektion.

Ich bin in meinen Versuchen meistens ebenfalls in der Weise vorgegangen, daß ich Vater und Mutter immunisiert habe, in 2 Versuchen wurde nur die Mutter, in 1 nur der Vater immunisiert.

Betreffs der Versuchsanordnung für die in Tab. 1 dargestellten Versuche sei folgendes bemerkt.

Die Immunisierung geschah stets intravenös mit bei 100° abgetöteten Pneumokokken (Stamm Wa. Typus I), der auch stets zur Prüfung benutzt wurde), meist an trächtigen Weibchen. *Letztere abortierten in der Regel kurz nach der 1. Impfstoffinjektion, während dieselben Tiere während einer späteren Trächtigkeit weitere Einspritzungen auch von steigenden Dosen ohne sichtlichem Schaden vertrugen,* obwohl dabei die Antigenmenge bis *zum 20fachen gesteigert wurde.* Vielleicht kann man dieses auffallende Verhalten auf Grund der Versuche von *Killian* so erklären, daß die Verteilung des injizierten Antigens bei den späteren Injektionen eine ganz andere ist, indem hier die „sensibilisierten" antikörperbereitenden Zellen, wohl das Reticuloendothel, die Hauptmenge des Antigens an sich reißen (vgl. die Ausführungen von *Neufeld* und *Meyer* u. *Neufeld*).

Nur von Weibchen h überlebten sämtliche 6 Junge des 1. Wurfes, von 4 Jungen des Weibchens g nur 1. Zu den Weibchen a, b, c einerseits, d, e, f andererseits, die zu dreien in je einem Käfig untergebracht waren, wurde dann einige Tage nach dem Abort je 1 Männchen zugesetzt, das ebenfalls genau wie die Weibchen des gleichen Käfigs immunisiert wurde. Die Weibchen a, d, e, f warfen ihre Jungen 21 Tage nach Zusatz des Männchens, Weibchen b 22, Weibchen i 23, Weibchen l 27, Weibchen c 35 Tage danach. Es ist wohl anzunehmen, daß 3 Wochen die normale Tragezeit der Maus sind und daß die späteren Termine durch eine spätere Befruchtung der betreffenden Weibchen durch das Männchen zu erklären sind. Die Immunisierung geschah 1 mal wöchentlich mit steigenden Dosen und wurde noch einige Zeit nach dem Wurf fortgesetzt. Die Anfangsdosis war 0,03 oder 0,04 ccm, die höchste Enddosis 0,6. Die Gesamtdosen, die recht verschieden

waren, sind in der Tabelle 2 mal berechnet worden, 1 mal die gesamte Impfstoffmenge, welche die Mutter bis zum Wurf erhielt, und dann die gesamte Menge, die ihr überhaupt bis zur Prüfung der Jungen eingeführt worden ist, für das Männchen sind die entsprechenden Zahlen eingeklammert darunter gesetzt, obgleich ja hier eigentlich nur die bis zur Befruchtung einverleibten Mengen in Betracht kommen. Auch bezüglich der Prüfungstermine ist derselbe Unterschied gemacht worden, es ist erstens angegeben, wie lange Zeit nach der letzten vor der Geburt erfolgten Immunisierung der Mutter (bzw. des Vaters), andererseits wie lange nach der überhaupt letzten Immunisierung die Prüfung erfolgte.

Diese Unterscheidung ist geeignet, Anhaltspunkte für die Beurteilung der Frage zu geben, ob eine bei den jungen Tieren nachgewiesene Immunität auf mit der Milch oder intrauterin mit dem Blut übertragene Antikörper zu beziehen ist, oder ob etwa in den Foetus übergegangenes Antigen eine aktive Immunität hervorgerufen hat. Was die aktive Immunität betrifft, so ist allerdings zu berücksichtigen, daß nach *Killians* Versuchen die aktive Immunität gegen Pneumokokken gerade bei Mäusen nur von kurzer Dauer ist.

Die Prüfung der Immunität geschah durch i. per. Infektion mit abgestuften Dosen einer 24stündigen Serumbouillonkultur von Pneumokokken Wa. (Typ. I), wobei die größte angewandte Dosis 0,000 0001 ccm, also ziemlich gering war. (Aktiv immunisierte Mäuse werden sonst in unserem Laboratorium in der Regel durch i. per. Injektion von 0,000 01 ccm auf ihre Immunität geprüft, passiv immunisierte bei Prüfung eines spezifischen Serums mit 0,001—0,0001 ccm.)

Die jungen Mäuse erhielten wegen der geringen Kapazität ihrer Peritonealhöhle 0,1 ccm der Kulturverdünnung. Als Kontrollen dienten meist alte Mäuse, die 0,2 ccm der entsprechend weniger verdünnten Kultur erhielten. Als zweckmäßig erwies es sich, die jungen Mäuse in horizontaler Lage zu halten und die Spritze von oben distalwärts einzustoßen. Trotz aller Sorgfalt gelang es bei Mäusen unter 3 g Gewicht nicht mit Sicherheit 0,1 ccm Flüssigkeit einzuverleiben, bei einigen trat tropfenweise wieder Flüssigkeit aus der Bauchhöhle aus. Auf diese technischen Schwierigkeiten führe ich es zurück, wenn in dem 1. Versuch der Tabelle, in welchem junge und alte Tiere nebeneinander als Kontrollen dienten, ein junges Tier die Infektion mit der kleinsten Dosis überlebt, die für das erwachsene Kontrolltier tödlich war. Nach unseren sonstigen Beobachtungen sind junge Tiere von 4—8 g ebenso empfindlich gegen Pneumokokkus I wie alte. Auch *Killian* ist dieser Meinung auf Grund eines Versuches, in dem die Prüfung an alten und jungen Mäusen die gleichen Grenzen bei der gewählten Abstufung der Kulturmenge ergab.

In der Tabelle sind die Versuche, bei denen die Prüfung der jungen Tiere auf Immunität gleichzeitig ausgeführt wurde, mit Klammern zusammengefaßt und I, II, III nummeriert, für jede solche Versuchsreihe wurde die Virulenz der Prüfungskultur an Kontrollen geprüft. Es sind zunächst 2 Versuche angeführt, in denen nur die Mütter (d, g) dann 1, wo nur der Vater (i), schließlich 5 Versuche, in denen Vater und Mutter der geprüften Tiere immunisiert waren. Von den 3 Tieren, deren Mutter (h) allein immunisiert war, und die 2 Tage nach der letzten Immunisierung geprüft wurden, überlebt 1; da die Infektionsdosis an der Grenze der Wirksamkeit stand, ist hier ein Zufall nicht ausgeschlossen. Im nächsten Versuch (Mutter g) erwies sich das 37 Tage nach der letzten immunisierenden Einspritzung geprüfte Junge als nicht immun. In

Tabelle.

Mutter der geprüften Tiere		Wer war immunisiert?	Injizierte Impfstoffmenge a) bis zur Geburt	b) vor u. nach der Geburt	Gewicht und Alter bei der Prüfung	Die letzte Immunisierung erfolgte: Datum der Prüfung	Tage vor der Geburt	Tage nach der Geburt	Prüfungsdosen 0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001	0,000 000 000 1	Erfolg
I	h	nur die Mutter	0,04	0,2	2,2—3 g, 12 Tage alt	8. XII.	16	2	$\dagger_2$ $\dagger_2$ lebt	·	·	·	3:1
I	·	·	·	·	2,5 g, Kontrollen	8. XII.	·	·	$\dagger_2$	lebt	lebt	lebt	·
I	·	·	·	·	15—22 g, „	8. XII.	·	·	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	lebt	·
II	g	nur die Mutter	0,04	0,2	7,2 g, 47 Tage alt	12. I.	52	37	·	·	$\dagger_2$	·	1:0
II	i	nur der Vater	(0,79)	(1,79)	2,8—3 g, 19 Tage alt	12. I.	(24)	(9)	·	$\dagger_3$ (aufgefr.)	$\dagger_2$ (aufgefr.) $\dagger_4$	·	3:0 (2)
II	c	Vater u. Mutter	1,27 (1,22)	1,87 (1,82)	2,2—3 g, 12 „ „	12. I.	17	9	lebt	$\dagger_2$ (aufgefr.)	lebt	·	3:2
II	b	„	0,47 (0,42)	1,87 (1,82)	3,5—4 g, 25 „ „	12. I.	32	9	·	lebt	lebt, lebt,	·	3:3
II	a	„	0,47 (0,42)	1,87 (1,82)	5—5,5 g, 26 „ „	12. I.	32	9	$\dagger_2$ lebt	$\dagger_2$ (aufgefr.) lebt	·	·	4:2
II	d,e,f	„	0,47 (0,42)	0,87 (0,82)	5—5,7 g, 26 „ „	12. I.	34	16	lebt, lebt, lebt	lebt, lebt, lebt, lebt,	lebt, lebt, lebt	·	10:10
II	·	·	·	·	17—24 g, Kontrollen	12. I.	·	·	$\dagger_3$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	·
III	l	Vater u. Mutter	0,36 (0,36)	1,16 (1,16)	6,5—8,5 g, 36 Tage alt	23. I.	41	28	·	$\dagger_2$	$\dagger_2$	·	2:0
III	·	·	·	·	18,5—23,5 g, Kontr.	23. I.	·	·	$\dagger_2$	$\dagger_3$	$\dagger_2$	·	·

3 : 0 (2) bedeutet: von 3 Jungen überlebte keins die Infektion, 2 starben verzögert.

dem folgenden Versuch, in welchem nur der Vater immunisiert war, sind 2 Tiere verzögert gegenüber der Kontrolle gestorben, dabei fehlen jedoch Kontrollen gleichen Alters, schon aus diesem Grunde genügt die Beobachtung nicht, um auf eine Vererbung der Immunität zu schließen.

Ein deutliches Ergebnis haben dagegen die Versuche, bei denen Vater und Mutter immunisiert waren. Der Erfolg scheint dabei in gewissem Grade von der Höhe der Impfstoffmenge abzuhängen, hauptsächlich aber hängt er ab von der Zeit zwischen der Immunisierung und der Prüfung. Scheiden wir auch hier die Jungen des Weibchens c wegen ihrer Kleinheit aus, so sind 5 von 7 Jungen der Weibchen b und a bei der Prüfung 25—26 Tage nach der Geburt, 9 Tage nach der letzten Immunisierung der Mutter immun. Ferner sind alle 10 Junge der Weibchen d, e und f 26 Tage nach der Geburt, 16 Tage nach der letzten Immunisierung der Mütter ebenfalls immun. Dagegen sind die beiden 36 Tage nach der Geburt geprüften Tiere des letzten Versuches, wobei die letzte Immunisierung der Mutter 28 Tage zurücklag, nicht mehr immun.

Hieraus wäre zu schließen, daß zwischen dem 16. und 28. Tage nach der Immunisierung der Antikörpergehalt der mütterlichen Milch bedeutend abnimmt. Wenn wir dagegen den Antikörpergehalt der jungen Tiere hauptsächlich auf das in den fötalen Kreislauf übergegangene Blut beziehen, so müßte er trotz des beträchtlichen Wachstums der Tiere (eine neugeborene Maus wiegt ca. 1 g) bis zum 26. Tage nach der Geburt ausreichend sein und erst zwischen dem 26. und 36. Tage zu gering werden. Ziehen wir endlich die Möglichkeit in Betracht, daß infolge Überganges von Antigen durch die Placenta der Fötus selbst die Immunstoffe bildet, so müßte dieser Schutz bis zum 34. Tage anhalten und zwischen dem 34. und 41. Tage verschwinden. Eine Entscheidung über die Frage, auf welche von diesen Quellen der nachgewiesene Schutz der Nachkommenschaft unserer immunisierten Mäuse zurückzuführen ist, bringen die Versuche nicht, hierfür wären Ammenversuche nötig, es ist aber nach den *Ehrlich*schen Versuchen anzunehmen, daß auch für die Pneumokokkenimmunität junger Mäuse die Übertragung der Antikörper durch die Milch die wesentliche Ursache ist. Daß im Blut der Maus nach Immunisierung gegen Pneumokokken reichlich schützende Antikörper kreisen, hat neuerdings (in noch unveröffentlichten Versuchen) *Meyer* nachgewiesen; also darf auch ihr Übergang in die Milch angenommen werden.

Was nun die Impfstoffdosen anlangt, die in meinen Versuchen die Mäusemutter befähigten, die nötigen Antikörpermengen zu bilden, so hat es den Anschein, als ob 0,2 ccm als Gesamtdosis (Weibchen h und g) zu wenig gewesen ist. Guten Erfolg hatten die Dosen 0,87 und 1,87; von 20 Jungen so vorbehandelter Mütter sind bei Nachprüfung zwischen dem 9. und 16. Tage nach der letzten Immunisierung nur 3 gestorben, davon wurden nur bei einem Pneumokokken als Todesursache nach-

gewiesen, während bei den anderen der Nachweis nicht geführt werden konnte, da sie am Morgen aufgefressen vorgefunden wurden.

Schlußsätze.

Junge Mäuse, deren Mütter während der Trächtigkeit und während des Saugens durch wiederholte intravenöse Einspritzungen abgetöteter Pneumokokken (Typus I) immunisiert waren, erwiesen sich immun gegen denselben Pneumokokkus.

Der Schutz erlosch zwischen dem 16. und 28. Tage nach der letzten immunisierenden Einspritzung. Wahrscheinlich war die Immunität im wesentlichen durch die Milch übertragen.

Literaturverzeichnis.

Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg. **12**, 183. 1892. — *Ehrlich* und *Hübener*, Zeitschr. f. Hyg. **18**, 51. 1894. — *Killian*, Zeitschr. f. Hyg. **102**, 179. 1923 u. **104**, 489. 1925. — *Kleine* und *Möllers*, Zeitschr. f. Hyg. **55**, 179. 1906. — *Klemperer, G.* und *F.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1891. S. 834. — *Morgenroth* und *Braun*, Kolle-Wassermann 2. Aufl. Bd. **2**. — *Neufeld* und *Meyer*, Zeitschr. f. Hyg. **103**, 595. — *Neufeld*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. H. 10, 43. 1924. — *Vaillard*, Ann. de l'inst. Pasteur 1896, S. 65.

(Aus dem Statens Serum Institut, Kopenhagen [Dr. *Th. Madsen*].)

Eine neue Methode zur Messung der anfänglichen Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien und deren Anwendung bei der Untersuchung der oligodynamischen Wirkung.

Von

K. A. Jensen.

Mit 6 Textabbildungen.

Seitdem *Naegeli*[1]) im Jahre 1893 die oligodynamische Wirkung beschrieben und besonders nachdem *Saxl*[2]) Untersuchungen über das Problem aufgenommen hat, ist eine lebhafte Diskussion über diese Frage geführt worden. Es sind besonders 2 Probleme, über die die verschiedenen Forscher uneinig waren, nämlich:

a) Worauf beruht die oligodynamische Wirkung?

b) Liegt bei der oligodynamischen Wirkung ebenso wie bei den Metallsalzen eine Bestätigung des Arndtschen Gesetzes vor?

Die erste Frage soll hier nicht weiter berührt, sondern in einer späteren Arbeit über die Wirkung der Metallsalze auf das Wachstum der Bakterien besprochen werden. Es ist die zweite Frage, deren Untersuchung hier aufgenommen werden soll, und als Einleitung erwähne ich kurz frühere Arbeiten auf diesem Gebiete.

Nachdem *Löhner*[3]) im Jahre 1919 behauptet hatte, daß die nach ihm benannte Randzone einer von dem wirkenden Agens ausgehenden Stimulation zuzuschreiben sei (also eine Bestätigung des Arndtschen Gesetzes) kam eine Anzahl Arbeiten über dieselbe Materie heraus, die teils diese Anschauung stützten, teils ihr widersprachen.

Doerr[4]) nahm wie *Löhner* an, daß diese Randzone einer stimulierenden Wirkung zuzuschreiben sei, da er beobachtete, daß die Kolonien in der Randzone größer wurden, ihre Anzahl aber nicht zunahm. *Cobert* und *van der Reis*[5]) hingegen erklärten das vermehrte Wachstum in der Randzone mit vermehrter Nahrungszufuhr aus der sterilen Zone. *Seifert*[6,7]) wies in einer Reihe von Versuchen, in denen er die oligodynamische Wirkung und die Ernährung voneinander schied, nach, daß beide Faktoren eine Wirkung auf die Bildung der Randzone ausübten (also zunächst eine Bestätigung der Löhnerschen Theorie).

Friedberger[8]) wies mit Hilfe von leuchtenden Bakterien nach, daß nicht nur das Wachstum in der Randzone zunahm, sondern auch die Intensität der Leuchtkraft. Wenn man das Problem genauer analysiert, kann man auf Grund der in diesen Arbeiten gemachten Beobachtungen 3 Erklärungen für das Entstehen der Löhnerschen Randzone geben:

1. Eine Stimulation wie es *Löhners* Ansicht war, die von *Doerr*, *Friedberger* und *Seiffert* unterstützt wurde.

2. Vermehrte Nahrungszufuhr in der Nähe der sterilen Zone (*Cobert* und *van der Reis*).

3. Absterben der schwächsten Bakterien, wodurch man nur eine Entwicklung der kräftigsten und somit große Kolonien bekam. (*Doerr* und später *Schumacher*[9]) beschrieben, daß die Größe der Kolonien zunahm, aber nicht deren Anzahl.)

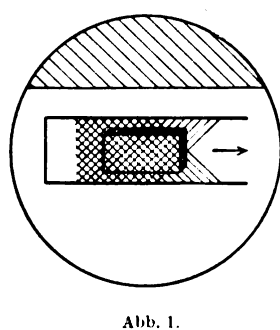


Abb. 1.

Von diesen Voraussetzungen ausgehend, will ich über meine Untersuchungsmethode berichten, über die Resultate der Versuche und ihre Bedeutung.

Untersuchungsmethode. In *Ørskovs*[10]) Arbeit über Reinzüchtung von Bakterien findet sich eine vorzügliche Methode, das Wachstum einer Bakterie von Stunde zu Stunde zu verfolgen. Diese Methode bildet die Grundlage für diese Arbeit, denn sie machte es möglich, einen genauen Maßstab für die Schnelligkeit des Bakterienwachstums zu bekommen.

Die Technik muß zunächst sehr sorgfältig beschrieben werden, da die Einübung recht schwierig ist und man sie häufig versucht haben muß, bevor man zuverlässige Resultate erhält.

In eine kleine Petrischale legt man mindestens sechsfaches, gut angefeuchtetes Filtrierpapier und einen Objektträger, in den mit einem Diamanten feine Rillen und ein Pfeil eingeritzt sind, der angibt, welches Ende des Objektträgers auf dem Objekttisch nach links gedreht werden soll (s. Abb. 1). Ein aus der Agarplatte herausgeschnittener Agarwürfel wird über die Rillen ausgebreitet. Als Versuchsbakterien wurden aus verschiedenen Gründen Colibacillen gewählt. Diese Bakterien sieht man deutlich in dem bei der Methode angewandten Linsensystem. Sie zeigen außerordentlich deutlich beginnende Teilung und sind daher leicht zu zählen, selbst bei Kolonien mit je bis zu 30 Bakterien. Sie wachsen ziemlich gleichartig in dünnen und dichten Ausstrichen.

Die Aufschwemmung soll gerade schwach opalisierend sein (2 Hanfsamenkorngroße Kolonien in 10 cm³ destilliertem Wasser sind geeignet).

Von dieser Bakterienaufschwemmung wird mit Hilfe einer fein ausgezogenen Pasteurpipette 1 Tropfen auf den Agarwürfel gebracht und

mit einem winkligen Glasspatel bis zur völligen Trockenheit ausgestrichen. Der Objektträger mit dem Agarwürfel wird in eine Petrischale gelegt (wie Abb. 1 zeigt) und für $^1/_2$—1 St. in den Thermostaten von 37° gestellt wie *Ørskov* es in seiner Arbeit angibt. Nach Ablauf dieser Zeit sind die Bakterien zum Wachstum gekommen, und wenn man sie im Binokular-Mikroskop beobachtet, das mit einer starken Trockenlinse ausgestattet sein muß, zeigen sich die Bakterien als stark lichtbrechende Stäbe (s. Abb. 2). Um Wiederholungen zu entgehen, sollen hier die angewandten Linsen erwähnt werden, mit denen die Untersuchungen vorgenommen wurden:

Okular Nr. 4, von denen eins mit einem in 100 Quadrate eingeteilten Okularmikrometer versehen ist.

Schwache Trockenlinse: E. Leitz Nr. 3.

Starke Trockenlinse: Carl Zeiss 8 mm n. A. 0,65.

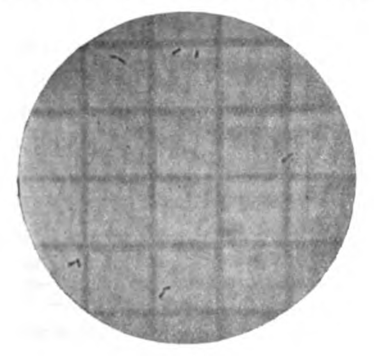


Abb. 2.

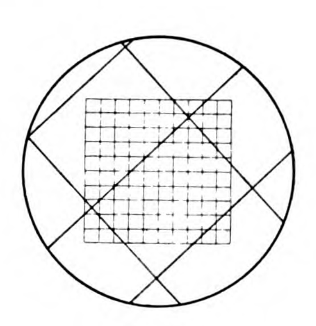


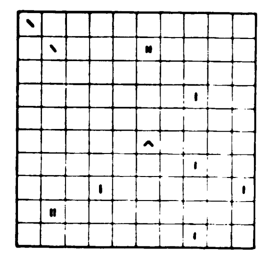
Abb. 3.

Der Beleuchtungsapparat soll stark sein, aber stark abgeblendet, damit die Bakterien deutlich hervortreten. Die Frontlinse wird öfter feucht, solange der Agarwürfel nach dem Aufenthalt im Thermostaten noch warm ist. Man entfernt den entstehenden Tropfen am besten durch schwache Erwärmung mit dem Bunsenbrenner. Man stellt mit der starken Trockenlinse die Agaroberfläche ein und sucht sich ein Gesichtsfeld, in dem die Bakterien gut ausgebreitet liegen und möglichst ungeteilt oder höchstens einmal geteilt sind. Die Bakterien werden mit Hilfe des Okularmikrometers auf quadriertem Papier eingezeichnet, wie Abb. 4 zeigt. Man notiert jetzt die Stellung des Nonius, vertauscht die starke Linse mit der schwachen, stellt auf die Rillen im Objektträger ein und zeichnet sie auf dem quadrierten Papier ein (s. Abb. 3).

Man hebt darauf die Trockenlinse und findet irgendeine Unreinlichkeit im Agar, die gleichfalls in das Quadrat, in dem man sie findet, eingezeichnet wird. Man kann nun den Objektträger mit dem Agarwürfel fortnehmen, ihn in der Petrischale in den Thermostaten stellen und nach

verschiedenen Zeitabständen das gleiche Gesichtsfeld wiederfinden, zuerst mit Hilfe der Einstellung auf den Nonius und danach der Einstellung der schwachen Trockenlinse auf die Rillen und die Unreinheiten im Agar, zum Schluß der starken Trockenlinse auf die eingezeichneten Bakterien in den entsprechenden Quadraten. Beim Zählen der zu Beginn des Versuches eingezeichneten Bakterien und später nach z. B. einer Stunde erhält man ein Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit. Sollten ein oder mehrere der eingezeichneten Bakterien nicht zum Wachsen kommen, so ist es leicht zu sehen, da in diesem Falle eine Kolonie auf ihrem Platz fehlt, und man zieht so die Zahl der nicht gewachsenen Bakterien von der Anfangszahl ab.

Auf Abb. 4 ist z. B. das Gesichtsfeld zu Anfang eines Versuches und 1 St. später gezeigt.



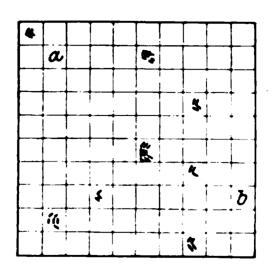


Abb. 4. Anzahl der gewachsenen Bakterien 13 ÷ 2 (im Quadrat *a* und *b*). Anzahl der Bakterien nach einstündigem Wachstum 41. Index (die Zahl, zu der sich 1 Bakterie vermehrt hat) = 3,73.

Bevor der Versuch näher besprochen wird, soll noch erwähnt werden, daß es selbst bei Colibacillen schwer zu entscheiden sein kann, ob sie sich geteilt haben oder nicht. Über diese Schwierigkeit kann man sich dadurch hinweghelfen, daß man von 2 zweifelhaften Teilungen die eine als geteilt, die andere als ungeteilt rechnet. Die Anzahl der Bakterien soll zu Anfang des Versuches nicht unter 15—20 sein, da die Genauigkeit der Methode sonst geringer wird. Mit Hilfe dieser Methode war es möglich, teils die oligodynamische Wirkung zu studieren, teils die Wirkung des Metallsalzes auf das Bakterienwachstum. Um die oligodynamische Wirkung zu verfolgen, mußte die Wachstumsgeschwindigkeit in 9 Gesichtsfeldern verfolgt werden, in zunehmendem Abstand von dem Metallfaden.

Als Kontrolle für die Genauigkeit der Methode wurde folgender Versuch gemacht.

Ein Agarwürfel wurde, wie früher beschrieben, mit einer 18 St. alten Agarkultur von Bac. coli frisch aus Faeces oder Urin isoliert, beimpft, da diese außerordentlich gleichartig wachsen. Die Bakterien wurden in 9 aufeinanderfolgenden Gesichtsfeldern gezählt. Der Agarwürfel wurde in den Thermostaten gestellt und die Bakterien nach $^1/_2$- und 1stündigem Wachstum gezählt (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Gesichtsfeld	Versuch 1		Versuch 2	
	Index nach $^1/_2$ Std.	Index nach 1 Std.	Index nach $^1/_2$ Std.	Index nach 1 Std.
1.	1,72	4,97	1,76	4,05
2.	1,77	5,11	1,79	3,95
3.	1,73	5,08	1,77	4,46
4.	1.67	5,00	1,74	4,21
5.	1,75	5,25	1,80	3,97
6.	1,70	4,97	1,83	4,29
7.	1,72	5,29	1,80	4,18
8.	1,71	4,99	1,75	4,62
9.	1,80	5,50	1,83	4,51

Die Kontrollversuche zeigen große Übereinstimmung im Wachstum. Es scheint, als ob einige Zunahme in der Wachstumsgeschwindigkeit in den zuletzt gezählten Gesichtsfeldern zu verzeichnen ist, aber da die Kontrollen bei dem später erwähnten Versuch gerade zuletzt gezählt wurden, kann dies nur ungünstig für die erreichten Resultatte wirken.

Da die oligodynamische Wirkung am reinsten und stärksten bei der Anwendung von Silber hervortritt, wurde dieses Metall als Beispiel angewandt.

Der Versuch wurde folgendermaßen ausgeführt: Ein Agarwürfel wurde wie vorher angegeben beimpft (etwas dichter, da es am besten ist, wenn man 9 Gesichtsfelder in zunehmendem Abstand von dem Silberfaden findet, wo die Bakterien gleichmäßig ausgebreitet und zu mindestens 15 in jedem Gesichtsfeld liegen) wird für $^1/_2$—1 St. in den Thermostaten gestellt, worauf ein Silberdraht so angebracht wird, daß er rechtwinklig zu der einen Bewegungsrichtung des Objekttisches liegt. Der Silberdraht darf nicht über die Agaroberfläche streifen, sondern muß gleich auf seinen Platz gebracht werden. Man stellt auf das Gesichtsfeld, das dem Silberdraht am nächsten liegt, ein, zeichnet die Bakterien und markiert das Feld, rückt ein Gesichtsfeld weiter, zeichnet wieder die Bakterien usw. bis man im Ganzen 9 Gesichtsfelder gezählt hat, worauf der übrige Versuch in üblicher Weise fortgesetzt wird. In der Tabelle ist der Abstand vom Silberdraht nicht in Gesichtsfeldern sondern in Millimetern angegeben.

Wie aus den Versuchen ersichtlich ist, fand sich in der Nähe der Metalle zunächst eine starke Hemmung, die nach und nach abnahm, um in eine stimulierende Wirkung überzugehen. Daß die Hemmung dem Metall am nächsten nach und nach bis zur vollständigen Sterilisation stieg, konnte man beim Mikroskopieren am nächsten Tag sehen. Die Bakterien im zweit- bis drittinnersten Gesichtsfeld lagen vollständig unverändert zum vorhergehenden Tag und bei dem Reinzüchtungsversuch mit *Ørskovs* Harpunierungsmethode wuchsen erst die Kolcnien, die 3 Gesichtsfelder vom Metall entfernt lagen.

Tabelle 2.

Versuch 3				Versuch 4			Versuch 5			
Abstand v. Silberdraht in mm	Index nach 1/2 Std.	Index nach 1 Std.	Index nach 2 Std.	Abstand v. Silberdraht in mm	Index nach 1/2 Std.	Index nach 1 Std.	Abstand v. Silberdraht in mm	Index nach 1/2 Std.	Index nach 1 Std.	Index nach 2 Std.
1/16	1,15	1,46	1,69	1/16	1,14	1,14	1/4	1,14	1,62	2,71
1/4	1,50	1,80	2,22	1/4	1,55	1,55	1/2	1,22	2,22	4,50
3/8	1,70	3,10	4,70	3/8	1,66	2,20	3/4	1,41	2,53	7,18
1/2	1,67	3,58	6,10	1/2	2,00	3,10	1 3/8	1,52	3,30	12,40
3/4	2,10	4,50	9,50	3/4	2,45	4,80	2	1,61	3,35	15,06
1 3/8	2,11	5,66	15,22	1 1/10	2,47	5,75	2 2/3	1,95	4,10	19,32
2 3/8	2,44	6,22	20,22	1 3/4	2,71	7,24	3 2/3	1,57	3,24	11,81
4 1/2	2,12	4,71	17,00	2 3/8	2,86	8,52	4 1/2	1,57	3,18	13,52
				3	2,55	8,46	5 1/2	1,50	3,00	12,00
				3 2/3	2,62	8,12				
				4 1/4	2,46	7,3				

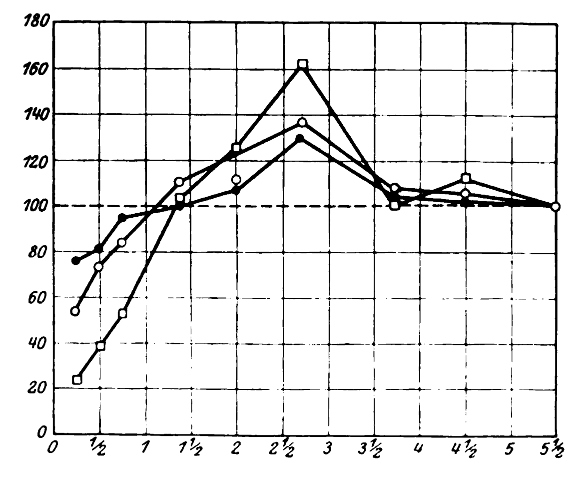


Abb. 5. Versuch 5.
●——● Wachstum nach 1/2 Stunde, ○——○ Wachstum nach 1 Stunde, □——□ Wachstum nach 2 Stunden.
Die Zahlen längs der Abszisse geben den Abstand vom Silberdraht in Millimetern an. Die Zahlen längs der Ordinate geben das prozentuale Wachstum im Verhältnis zum letzten Gesichtsfeld an, das als normal gerechnet wird.

Versuchsreihe 2 über die oligodynamische Wirkung.

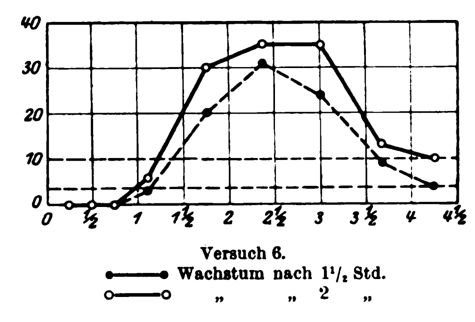
In meiner Arbeit über den Einfluß der Metallsalze auf das Bakterienwachstum hatte ich bemerkt, daß bei der Aussaat alter Laboratoriumsstämme auf reinem Agar nur ein Bruchteil der Bakterien zum Wachsen kam, während auf Agarplatten, denen die stimulierende Konzentration eines Metallsalzes zugesetzt war, alle wuchsen oder jedenfalls eine viel größere Menge. Da es von großem Interesse war, ob das gleiche Verhältnis für die oligodynamische Wirkung gefunden werden konnte, wurde folgender Versuch angestellt.

Ein Agarwürfel wurde mit einem 3 Tage alten Laboratoriumsstamm von Bac. Coli beimpft und der Silberdraht darauf sofort auf seinen Platz gelegt. Mit einiger Übung und besonders im dunklen Zimmer kann man schnell nach der Beimpfung mit Hilfe der vorher erwähnten Technik

Tabelle 3.

Versuch 6.				Versuch 7.		
Abstand v. Silberdraht in mm	Wachstum nach 1 Std. in %	Wachstum nach $1^1/_2$ Std. in %	Wachstum nach 2 Std. in %	Abstand v. Silberdraht in mm	Wachstum nach 1 Std. in %	Wachstum nach $1^1/_2$ Std. in %
$^1/_4$	0	0	0	$^1/_4$	0	0
$^1/_2$	0	0	0	$^1/_2$	20	30
$^3/_4$	0	0	0	$^3/_4$	46	67
$1^1/_{10}$	0	3	6	$1^3/_4$	54	77
$1^3/_4$	0	20	30	$2^3/_8$	76	93
$2^3/_8$	0	31	35	3	41	81
3	0	24	35	$3^2/_3$	39	58
$3^2/_3$	0	9	13	$4^1/_4$	31	60
$4^1/_4$	0	4	10	5	33	64

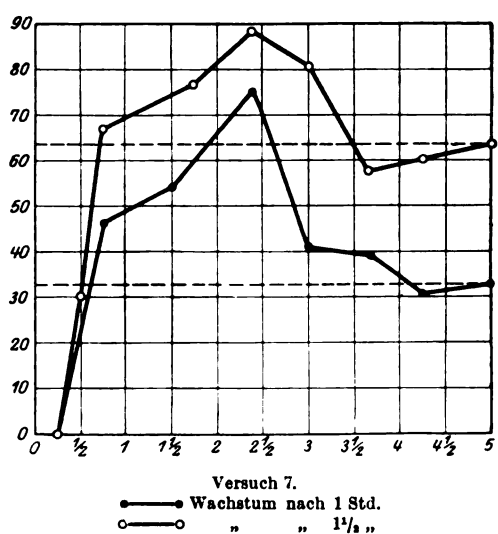
alle ausgesäten Bakterien sehen und einzeichnen. Dies wird wie gewöhnlich in 9 Gesichtsfeldern vom Silberdraht ausgehend, gemacht, und nach angemessener Zeit sieht man nach, wie viele der ausgesäten Bakterien zum Wachstum gekommen sind. In Tab. 3 sind die Zahlen für die Anzahl der gewachsenen Bakterien in Prozenten angegeben.



Versuch 6.
●——● Wachstum nach $1^1/_2$ Std.
○——○ „ „ 2 „

Diese zwei Versuchsreihen zeigen klar, daß *Arndts* Gesetz auch für die oligodynamische Wirkung Geltung hat, da sich nahe dem Silberdraht eine Konzentration des wirkenden Agens findet, die genügt, um die Bakterien abzutöten (deutlich aus Tab. 3, Versuch 6 ersichtlich).

Diese Konzentration nimmt nach der Peripherie zu ab, und demzufolge werden den Stadien der Hemmung (deutlich aus Tab. 2 ersichtlich) und später der Stimulation durchlaufen.



Versuch 7.
●——● Wachstum nach 1 Std.
○——○ „ „ $1^1/_2$ „

Abb. 6. Die Zahlen längs der Abszisse geben den Abstand vom Silberdraht in Millimetern an. Die Zahlen längs der Ordinate geben die Prozentzahl der gewachsenen Bakterien an.

Daß wirklich eine Stimulation vorliegt, wie in Punkt 1 definiert ist, beweisen klar Versuch 6 und 7, indem die Anzahl der gewachsenen Bakterien in der Stimulationszone bedeutend größer ist als in den äußersten Gesichtsfeldern, für die man annehmen muß, daß sich dort normale Verhältnisse finden.

Man kann also von Punkt 3 absehen.

Daß die Nährmenge zu der Zeit keine Rolle spielen kann und eher ungünstig in der Stimulationszone wirkt, wo mehrere Bakterien zum Wachstum kommen, braucht nicht besprochen zu werden.

Schlußfolgerungen.

1. Die angewandte Modifikation von *Ørskovs* Reinzüchtungsmethode eignet sich vorzüglich, um die anfängliche Wachstumsgeschwindigkeit zu bestimmen und kann überall da angewandt werden, wo man optimale Wachstumsbedingungen für Bakterien sucht.

2. Die Methode, die zur Untersuchung der oligodynamischen Wirkung angewandt wurde, zeigt klar, daß das Arndtsche Gesetz auch hier Geltung hat, indem das wirkende Agens in stärkeren Konzentrationen abtötend auf Bakterien wirkt, in schwächeren Konzentrationen hemmend und in noch schwächeren stimulierend.

Nach Abschluß dieser Versuchsreihe sehe ich, daß *Barnewitz* in der Zeitschr. f. Hyg. Bd. 104, S. 81, 1925 mit Hilfe von *Burris* Tuscheverfahren die hemmende und stimulierende Wirkung des Sublimats und anderer Bakteriengifte untersucht hat. Diese Untersuchungsmethode hat gleichfalls gezeigt, daß nicht allein die Größe der Kolonien, sondern auch deren Anzahl zunahm.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Naegeli, V.*, Über oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. Neue Denkschriften der allgemeinen schweizerischen Gesellschaft für die gesamte Naturwissenschaft **33**, Abt. 1. 1893. — [2]) *Saxl, P.*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 714. — [3]) *Löhner, L.*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 911. — [4]) *Doerr, R.*, Biochem. Zeitschr. **107**, 207. 1920. — [5]) *Cobert, R.*, und *van der Reis*, Biochem. Zeitschr. **129**, 73. 1922. — [6]) *Seifert, W.*, Biochem. Zeitschr. **129**, 50. 1922. — [7]) *Seifert, W.*, Biochem. Zeitschr. **131**, 146. 1922. — [8]) *Friedberger, E.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 897. — [9]) *Schuhmacher, J.*, Biochem. Zeitschr. **134**, 398. 1922. — [10]) *Ørskov, J.*, Journ. of bacteriol. **7**, Nr. 6, S. 537. 1922.

(Aus dem Hygienischen Institut der Kopenhagener Universität. — Vorstand: Prof. Dr. *L. S. Fridericia.*)

Über die Abwasserverunreinigung im Meerwasser von Kopenhagen und einigen dänischen Seestädten.

Von

Dr. Erik Bondo,

ehemaliger wissenschaftlicher Assistent des Instituts.

In Dänemark hat das fortdauernde Wachstum der Seestädte und die damit zusammenhängende zunehmende sichtbare und unsichtbare Verunreinigung der Fjorde, an welchen diese größtenteils gelegen sind, die Frage der Reinigung des Abwassers immer brennender gemacht. Ästhetisch betrachtet ist es ja bei weitem angenehmer, in klarem, frischem Wasser zu baden, als in einem solchen, das von verschiedenen größeren oder kleineren, teilweise verfaulten Partikeln voll ist; aber vom hygienischen Gesichtspunkt aus spielt doch die unsichtbare Verunreinigung — die von Mikroorganismen hervorgebrachte — die wichtigste Rolle, wenn auch diese, der Natur der Sache gemäß bis zu einem gewissen Grade mit der dem bloßen Auge sichtbaren proportional ist.

Die bakteriologische Schätzung des Verunreinigungsgrades mag deshalb für den Hygieniker die primäre sein.

Es liegen bis jetzt nur wenige Untersuchungen dieser Art im Meerwasser vor, so die Untersuchungen im Kieler Fjord von *Fischer* und seinen Mitarbeitern[1]), die von *Holst*, *Geirsvold* und *Schmidt-Nielsen*[2]), *Cafasso*[3]), *Schierbeck*[4]) und wenigen andern.

Nur wenige von diesen haben nach modernen bakteriologischen Methoden mit dem Colinachweis*) als Richtschnur gearbeitet.

Im Jahre 1922/23 entnahm ich 33 Proben aus dem Öresund in der Nähe der Kopenhagener Kloakenausläufe, die etwa $1^1/_2$ Kilometer vom Lande in einer Tiefe von 10,7 m ausmünden, aus dem Roskilder Fjord 100 Proben.

Der Roskilder Fjord erstreckt sich als ein langer, an gewissen Stellen sehr schmaler Meerarm vom Kattegatt in südlicher Richtung. Seine Länge ist etwa 37 km, die größte Tiefe 17 m. Die Tiefe ist jedoch

*) B. coli bedeutet in dieser Abhandlung die zur Coligruppe gehörende Art: B. coli commune Escherich. Der Warmblütertypus vergärt Glucose bei 44—45° (*Eijkmann*), der Kaltblütertypus nicht.

meistens nur 4—6 m. An seinem südlichsten Teil liegt die Stadt Roskilde mit etwa 12 500 Einwohnern. In der Nähe dieser Stadt liegt die Irrenanstalt Sct. Hans-Hospital mit etwa 2500 Patienten und Angestellten.

Halbwegs zwischen Roskilde und der Mündung des Fjordes liegt die Stadt Frederikssund mit etwa 3000 Einwohnern und in der Nähe der Mündung die Stadt Frederiksvaerk mit etwa 2000 Einwohnern.

Die Reinigung des Abwassers ist ziemlich primitiv, und nur ein Teil der Abwässer des Sct. H. Hospitals wird nach modernen Prinzipien durch ein Schlackenfilter gereinigt. Frederikssund reinigt das Wasser überhaupt nicht.

Von Kopenhagen werden sehr große Abwassermengen entleert, ca. 5—6000 l pro Sekunde, während verhältnismäßig kleine Mengen in den Roskilder Fjord entleert werden; aber die Verunreinigung macht sich dessenungeachtet hier ganz anders als im Sunde geltend.

Methodik.

1 l Wasser wurde in sterilen Flaschen entnommen. Dieses wurde bakteriologisch untersucht, teils durch Aussaat von abgemessenen Wasservolumina in Agar und Gelatine, teils durch ein eingehenderes elektives Kultivieren der im Wasser befindlichen lactosevergärenden Keime. Das von *Petruschky* angegebene Titerverfahren mit zunehmenden Verdünnungen der Probe wurde benutzt, und zwar teils als eine Colititerprobe: Aussaat in Lackmuslactosepeptonwasser (1% Lactose, 1% Pepton, $^1/_2$% KCl) in Durhams Röhren und darauffolgendes Kultivieren bei 37° während 24—48 Stunden, teils als eine Gärungsprobe. Diese wurde ebenso als eine quantitative Verdünnungsprobe im Glucosepeptonwasser (1% Glucose, $^1/_2$% Pepton, $^1/_2$% NaCl) nach *Eijkmann* angestellt. Die Züchtungstemperatur war jedoch nicht die von *Eijkmann* ursprünglich angegebene (46°), sondern die etwas niedrigere von *Huss* benutzte (44—45°). Es wurde 48 Stunden kultiviert.

Es wurde die Titerbezeichnung von *Huss* benutzt. Danach bedeutet:

CT (Colititer) $\leq$ 1: Vergärung von Lactosepeptonwasser unter Gas- und Säurebildung bei 37° in 48 Stunden mit 1 ccm Wasser.

10 < GT (Gärungstiter) $\leq$ 100: Vergärung von Glucosepeptonwasser bei 44—45° in 48 Stunden nicht mit 10, wohl aber mit 100 ccm Wasser.

1 < CT $\leq$ 10: Vergärung nicht mit einem, wohl aber mit 10 ccm Wasser.

50 < CT: Vergärung negativ mit 50 ccm, größere Mengen wurden nicht geprüft usw.

p_H der flüssigen Nährlösungen war 7,0—7,5. 1 ccm Wasser oder Verdünnungen davon wurden auch in Drigalski-Conradi-Agar ausgesät. Nach Züchtung in 48 Stunden bei 37° wurde von herausgewachsenen roten Kolonien reingezüchtet. Identifizierung mit den gewöhnlichen Identifikationsproben, einschließlich der Eijkmannschen Probe und der von *Clark* und *Lubs* angegebenen Methylrotprobe.

Die folgenden chemischen Proben sind angestellt worden: colorimetrische Wasserstoffionenmessung, die Probe von *Winckler* (Sauerstoffverbrauch), Salzbestimmung nach *Martin Knudsen*, die Methode nach *Kubel* und *Tiemann* an den untersuchten Süßwasserproben nebst qualitativen Proben für Ammoniak (*Nessler*), Nitrite (Jodzinkstärkereaktion), Nitrate (Diphenylaminschwefelsäure).

Der Grad der Verunreinigung, beurteilt durch Keimzählung auf Agar oder Gelatineplatten, zeigte, verglichen mit den von *Fischer* im Kieler Fjord gefundenen Werten, ganz günstige Verhältnisse im Ros-

kilder Fjord. Die niedrigste Keimzahl im Kieler Binnenhafen war nach *Fischer* 2800, die niedrigste im Roskilder Fjord 28.

Selbstverständlich muß in Betracht gezogen werden, daß die Verunreinigung des Kieler Fjords von einer bedeutend größeren Stadt hervorgerufen wird, als die von den Städten des Roskilder Fjords.

Die gefundenen Werte im Öresund in der Nähe der Kopenhagener Ausläufe zeigen noch niedrigere Werte. Die niedrigste — 2 Keime pro 1 ccm — ist im Fahrwasser östlich vom Auslaufe gefunden.

Meine Untersuchungen geben keine sicheren Anhaltspunkte über die Keimzahl in der Oberfläche und in der Tiefe.

Die Coliverunreinigung habe ich untersucht bei den Ausläufen und in kürzeren oder längeren Entfernungen von diesen.

Nach dem Reinheitsgrad sind die Proben in 8 Reinheitsklassen eingeteilt worden.

In *Klasse 1* findet man durchaus reines Wasser. Ich verstehe hierbei Wasser, das keine Gärung mit 100 ccm Lakmuslaktosepeptonwasser bei 37° ($100 < CT$) bewirkt.

Nur 4 von meinen Proben haben dieses Ergebnis gezeigt, nämlich 2 Proben mehr als 30 km vom Lande im Kattegatt genommen und 2 Oberflächen- und Tiefenproben vom Einlauf des Roskilder Fjords. Diese Proben gaben auch keine Gärung bei 44—45°.

Klasse 2: $10 < CT \leq 50$: 8 Proben. In $1:10 < GT \leq 50$, in $5:50 < GT$, in $1:100 < GT$, in $1:10 < GT \leq 100$.

Klasse 3: $1 < CT \leq 10$: 20 Proben. In 15 von 20 Proben fand ich bei dem Gärungstiter höheren Reinheitsgrad, als der Colititer angibt. Diese Klasse darf noch rein genug zum Baden bezeichnet werden. In 19 von 20 Proben fand ich nicht Warmblütercolibakterien in 1 ccm.

Klasse 4: $0{,}1 < CT \leq 1$: 27 Proben. Nur 4 von 27 Proben dieser Klasse angehörend, die nach dem Colititer beurteilt der Verunreinigung verdächtig sein sollten, enthielten fäkale Bakterien in 1 ccm.

Während die Wasserproben in der Klasse 1—3 so gut wie alle über 300 m von den Ausläufen genommen waren, wurde Wasser von der Klasse 4 bald in der Nähe, bald in längerer Entfernung von diesen (50—350 m) gefunden.

Klasse 5: $0{,}01 < CT \leq 0{,}1$: 27 Proben. In 11 von diesen war das Wasser nicht fäkal verunreinigt ($1 < GT$). *Zu dieser Klasse gehören Proben bei zwei Badehäusern genommen, bei dem Roskilder Hafen und bei St. H. Hospital. Die letztere zeigte $10 < GT$, die erstere $0{,}1 < GT$. Das Wasser hier muß also als fäkal verunreinigt betrachtet werden.* Die Proben der Klasse 5—6 gehörend wurden bald in der Nähe, bald in längerer Entfernung von den Ausläufen gefunden.

Klasse 6: $0{,}001 < CT \leq 0{,}01$: 10 Proben. In 4 von 10 Proben wurden fäkale Bakterien von Warmblütern in 1 ccm Wasser nicht gefunden.

Klasse 7: 0,0001 < CT ≤ 0,001: 9 Proben. 1 von 9 war nicht fäkal verunreinigt. Alle Proben, deren Colititer ≤ 0,0001 war, sind in einer gemeinsamen Klasse 8 gesammelt. Sie wiesen fäkale Bakterien von Warmblütern in 1 ccm und minderen Volumina auf.

Die meisten der Proben, die zu 1—6 gehörten, waren bei der Inspektion rein. Proben zu Klasse 7—8 gehörend waren auch makroskopisch so verunreinigt, daß man das Wasser unter keinen Umständen zum Baden gebrauchen konnte.

Die Coliverunreinigung der verschiedenen Abwasserausläufe.

Der Roskilder Fjord.

Roskilde. Vom „septic tank" passiert das Wasser ein Klärbecken, worauf es langsam in den Fjord sickert. In einer Entfernung von 100 bis 200 m sieht man das Wasser bräunlich getrübt.

Da die Strömung im südlichsten Teil des Fjords ohne Bedeutung ist, wird der Wind und dessen Richtung der einzige meteorologische Faktor von Bedeutung für die Entfernung des Abwassers. Die südlichen Winde sind die günstigsten; sie treiben nämlich das Wasser nordwärts aus dem Fjord hinaus. In einer Entfernung von 1600 m von der Stadt sieht man bei diesem Wind (S) noch deutlich einen Streifen des fetthaltigen Abwassers.

2 Proben im Klärbecken 20. IX. 1922 und 27. VIII. 1923 genommen:

Nr. 76 zeigt 0,000001 < CT ≤ 0,00001. 0,0001 < GT ≤ 0,001.
Nr. 92 zeigt 0,000001 < CT ≤ 0,00001. 0,000001 < GT ≤ 0,00001.

Der Colititer zeigt denselben Reinheitsgrad in den 2 Proben; der Gärungstiter zeigt dagegen, daß die fäkale Verunreinigung bedeutend größer ist in der Probe 92. Erst in einer Entfernung von 1200 m von den Ausläufen findet man bei südlichem Wind Wasser der Klasse 4. Tab. 1 zeigt die abnehmende Verunreinigung.

Tabelle 1.

Nr.	Abst. vom Ausl. im Meter	Wind	Keimzahl pro 1 ccm		Colititer	Gärungstiter
			Agar	Drig.-Agar		
84	50	S	40 000	2800	0,0001 < CT ≤ 0,001	GT ≤ 0,001
85	150	S	6 996	470	0,0001 < CT ≤ 0,001	GT ≤ 0,01
86	325	S	1 590	61	0,001 < CT ≤ 0,01	1 < GT ≤ 10
87	500	S	680	9	0,001 < CT ≤ 0,01	1 < GT ≤ 10
88	700	S	270	14	0,01 < CT ≤ 0,1	0,1 < GT ≤ 1
89	1200	S	60	4	0,1 < CT ≤ 1	0,1 < GT ≤ 1

Die Mischung mit Abwasserbakterien nicht fäkalen Ursprungs macht sich im Wasser, das in beträchtlicher Entfernung von den Ausläufen von Roskilde entnommen ist, in hohem Grade geltend, so:

Nr. 77	ca. 2400 m von den Ausl.	$0{,}1 < CT \leq 1$	$10 < GT \leq 100$
Nr. 62	ca. 1850 m von den Ausl.	$0{,}1 < CT \leq 1$	$50 < GT \leq 100$
Nr. 64	ca. 1600 m von den Ausl.	$1 < CT \leq 10$	$50 < GT$

Man sieht in diesen Proben keine fäkale Verunreinigung. Von dem Sct. Hans-Hospital konnte man keine größere Verunreinigung im Fjordwasser konstatieren, und die Reinigungsprozesse, denen das Abwasser unterworfen ist, sind befriedigend.

Frederikssund. Es war zu erwarten, daß die Verunreinigung kleiner als vor Roskilde wäre. Einmal ist die Stadt viel kleiner, und dann wird das Abwasser rechtwinklig in die stark nord- oder südgehende Strömung entleert.

Die Stadt liegt am rechten Ufer in der Richtung Nord-Süden. In ihrer Mitte ist der Hafen. Der größte Teil des Abwassers wird ein wenig südlich vom Hafen durch ein recht primitives Pumpenwerk hinausgeleitet.

Das Wasser läuft durch Gräben in eingedämmten Wiesenstrecken, ehemaligem Meeresboden. Die Wiesen liegen infolgedessen unter der Meeresfläche, und das Kloakenwasser wird durch eine, von einer Windmühle getriebene Wasserschraube gehoben.

Von dem nördlichen Teil der Stadt geht das Wasser durch eine kleinere Leitung nördlich vom Hafen hinaus.

Die W.-C.-Abläufe werden durch lokale Faulbecken gereinigt.

a) *Der nördliche Auslauf* befindet sich mitten zwischen zwei Badehausbrücken, und es war deshalb wahrscheinlich, daß das Wasser bei diesen verunreinigt wäre.

20. VII. 1922 wurde eine Probe (12) 10 m vom Auslaufe genommen, auch eine Probe (13) außerhalb des Herrenbadehauses.

			Keimzahl		
			Drig.-Agar	Agar	Gel.
Nr. 12	$0{,}01 < CT \leq 0{,}1$	$0{,}1 < GT \leq 1$	11 r. Kol.	150 Kol.	2161 Kol.
Nr. 13	$0{,}1 < CT \leq 1$	$10 < GT \leq 50$	1 r. Kol.	140 Kol.	832 Kol.

Probe 12 kann nur fäkaler Verunreinigung verdächtig genannt werden, 20 m außerhalb des Herrenbadehauses (13) war das Wasser „rein“. Hier macht sich der Strom geltend.

Der Auslauf gibt somit zu gesundheitsgefährlicher Verunreinigung keinen Anlaß.

b) *Der südliche Auslauf.* Das Kloakenwasser wurde einmal im Graben gerade innerhalb der Mühle untersucht (22): $CT \leq 0{,}00001$; $0{,}01 < GT \leq 0{,}1$; Keimzahl: Gelatine 253 450; Agar 148 210.

Zweimal wurden Proben gerade außerhalb des Auslaufes aufgeholt.

20. VII. 1922. 10 m vom Auslaufe (keine Auspumpung), (Nr. 11): $0{,}0001 < CT \leq 0{,}001$; $0{,}01 < GT \leq 0{,}1$. Keimzahl: Gelatine 104 780; Drig.-Agar 60.

11. VIII. 1922. 2 m vom Auslaufe (während der Auspumpung), (Nr. 48):
CT ≦ 0,0001; 0,001 < GT ≦ 0,01. Keimzahl: Gelatine 330 720; Drig.-Agar **sehr zahlreich.**

11. VIII. 1922. 30 m vom Auslaufe (Nr. 47):
0,01 < CT ≦ 0,1; 10 < GT ≦ 50. Keimzahl: Gelatine 2592; Drig.-Agar 5.

Die Reinigung macht sich also sehr schnell geltend.

Das Wasser zeigte immer größere Reinheit, je mehr man sich von diesem Auslaufe entfernte, und in einer Entfernung von 600 m (2) wurde gefunden:

Keimzahl: Gelatine 280; Drig.-Agar 0 Kol. 1 < CT ≦ 10; 10 < GT ≦ 50.

Das Wasser darf also hier als rein betrachtet werden.

c) Die Stadt hat einen größeren verunreinigenden Faktor, *die Schweineschlächterei*, die ihr Abwasser in einen Bach, der die Stadt durchläuft, hinausleitet. Dieser Bach wird in beträchtlichem Grade verunreinigt und gibt zu einem üblen Geruch Veranlassung.

Der Bach empfängt weiter den Auslauf von dem Gaswerk.

Zwei Serien Proben wurden im Bache an Schlachttagen genommen (27. VII. und 10. VIII. 1922). An diesen Tagen ist das Wasser in den ersten 100 m vom Auslaufe stark bluttingiert.

27. VII. 1922 wurde so gefunden:

Tabelle 2.

Nr. 23	2 m oberhalb des Auslaufes	CT ≦ 0,01*)	0,1 < GT ≦ 1
Nr. 24	Unter dem Auslaufe	CT ≦ 0,0001	0,0001 < GT ≦ 0,001
Nr. 25	150 m unterhalb d. Auslaufes	CT ≦ 0,001	GT ≦ 0,001
Nr. 26	600 m unterhalb d. Auslaufes	CT ≦ 0,001	0,01 < GT ≦ 0,1

Man wird bemerken, wie das Wasser im Bache gegen dessen Auslauf etwas von fäkalen Bakterien gereinigt wird, während die Menge von nicht fäkalen Abwasserbakterien (der Colititer) im nennenswerten Grade nicht vermindert wird.

Es wird also ein Süßwasser in den Fjord ausgeleert, das recht stark fäkal verunreinigt ist.

14. VII. 1922 (am Tage nach einem Schlachttag) wurden jetzt einige Proben außerhalb des Auslaufes des Baches aufgeholt:

Tabelle 3.

Nr.	Vom Ausl. des Baches m	Wassertiefe ca. m	Colititer	Gärungstiter	Keimzahl Gel.
9	75	1	0,0001 < CT ≦ 0,001	50 < GT	17 800
8	375	2,5	0,01 < CT ≦ 0,1	50 < GT	2 220
6	670	3,8	0,01 < CT ≦ 0,1	10 < GT ≦ 50	1 415
10	870	4,8	0,1 < CT ≦ 1	100 < GT	1 590

*) 0,01 war die größte Verdünnung des Wassers, welche angewendet war. Die unterste Grenze kann deshalb nicht angegeben werden, indem Gärung in dem Röhrchen mit der größten Verdünnung eintrat.

Reste von Schlächtereiabfällen zeigten sich besonders deutlich auf der Stelle, wo Probe 8 heraufgeholt wurde, indem zahlreiche Fettpartikel auf der Oberfläche gesehen wurden.

Die abnehmende Verunreinigung ist klar zu ersehen. Fäkale Verunreinigung wurde 75 m vom Auslaufe in den Fjord nicht gefunden.

Frederiksvaerk. Es wurden einige Proben aus dem Kanal, der den Arresee mit dem Fjorde verbindet, genommen. Dieser Kanal durchläuft die Stadt. Tab. 4 gibt die Verunreinigung bei dem Tankauslaufe an:

Tabelle 4.

Nr.	Vom Ausl. des Tanks m	Colititer	Gärungstiter	Keimzahl Gel.
50	0	$0{,}00001 < CT \leq 0{,}0001$	$0{,}01 < GT \leq 0{,}1$	3 074 000
51	10	$0{,}0001 < CT \leq 0{,}001$	$0{,}1 < GT \leq 1$	36 500
52	50	$0{,}1 < CT \leq 1$	$1 < GT \leq 10$	1 150

Schon 50 m vom Auslaufe zeigt das Fjordwasser somit keine fäkale Verunreinigung.

Probe 53 wurde bei dem Badehause der Stadt 380 m vom Tankauslaufe genommen. Diese zeigte $0{,}001 < CT \leq 0{,}01$; $50 < GT$. Keimzahl: Gel. 10 505. Drig. Agar 20. Der hohe Colititer kommt wohl daher, daß Kanalwasser bei der Probeentnahme durch den Strom gegen das Badehaus geleitet wird.

Die Kopenhagener Ausläufe. Während man in den Proben vom Roskilder Fjord keinen Unterschied in dem Reinheitsgrade des Wassers bei wechselndem Wind und Strom nachweisen konnte, machen sich dagegen diese Verhältnisse bei den Kopenhagener Ausläufen stark geltend.

Schon mit dem bloßen Auge findet man eine scharfe Grenze zwischen dem getrübten, mit Schmutzwasser vermischten, und dem reinen Wasser gegen die Wind- und Stromrichtung. Mit dieser verliert sich die Trübung gleichmäßig in den Umgebungen.

Der Oberflächenstrom ist der Faktor, der den wesentlichsten Ausschlag für die Beseitigung des Schmutzwassers bewirkt. Dieser Strom ist von der Windrichtung abhängig, so daß von östlichen und südlichen Winden südliche Ströme hervorgerufen werden. Die Winde vom N, W, SW bewirken in der Regel nördlichen Strom.

12. X. 1922: Kein Strom während der Probeentnahme, das Wasser wurde deshalb mit dem Winde gegen Osten geführt.

10. VI. 1922. Wind: O. Strom: SW.

300 m westlich vom Auslaufe ist das Wasser rein.

22. VI. 1922. Wind: WNW. Strom: NO.

20 m nördlich vom Auslaufe, also gegen die Stromrichtung, hat die Verunreinigung in bedeutendem Grade abgenommen, und zwar:

vom Colititer $CT \leqq 0{,}0001$ bis $0{,}01 < CT \leqq 0{,}1$
vom Gärungstiter $0{,}0001 < GT \leqq 0{,}001$ bis $0{,}1 < GT \leqq 1$

Mit der Stromrichtung hat die Reinigung schon innerhalb 100 m vom Auslaufe stattgefunden. In der Entfernung von 100 m wird gefunden:

$$0{,}1 < CT \leqq 1 \cdot 1 < GT \leqq 10.$$

Die Reinigung vollzieht sich hier also außerordentlich schnell.

12. X. 1922. Wind: W. Keine Strömung.

Die Proben waren an diesem Tag bei der günstigsten Windrichtung entnommen worden; die Entfernung des Schmutzwassers wurde vom Winde begünstigt. Die Reinigung von fäkalen Bakterien hat schon in einer Entfernung von 75 m vom Auslaufe stattgefunden:

$$0{,}01 < CT \leqq 0{,}1 \cdot 1 < GT \leqq 10.$$

Die ungünstigsten Verhältnisse werden am 31. V. 1923 gefunden: Wind O. Strom: schwach südlich.

650 m westlich vom Auslaufe wird so gefunden:

$$0{,}001 < CT \leqq 0{,}01 \cdot 0{,}01 < GT \leqq 0{,}1.$$

Der Wind hatte dieselbe Richtung wie 10. VI. 1922, aber an diesem Tag machte der Strom seine Wirkung geltend.

Der Ostwind bringt so die Schmutzwasserbakterien in eine unbehagliche Nähe des Landes.

Diese Windrichtung ist aber nicht die vorherrschende; Winde zwischen S und NW herrschen durchschnittlich an 219 Tagen des Jahres, etwa 134 Tage haben Winde zwischen N und SO[5]).

Ferner ist die Küstenstrecke, welche innerhalb der Ausläufe gelegen ist, nicht bebaut. Es finden sich hier große Abladeplätze der Kopenhagener Tagesrenovation.

An diesen Strandarealen wird nicht gebadet.

Man muß sagen, daß die Entfernung des Kopenhagener Schmutzwassers so in einer Weise geordnet ist, daß die Beschwerden, welche in so vielen Großstädten von den Abwasserausläufen entstehen, hier in einer glücklichen Weise vermieden sind.

Chemische Proben.

Wincklers Probe zur Bestimmung des vitalen Sauerstoffverbrauches.

Die angewandte Methode folgt wesentlich der von der *englischen Abwasserkommission*[6]) angegebenen. In reinem Wasser fand ich stets niedrige Werte für den Sauerstoffverbrauch, den höchsten im Roskilder Fjord (5): 2,3 ccm O_2/L, im Sunde (XXVI): 3,6 ccm: O_2/L.

Höhere Werte bedeuten immer Verunreinigung. Die Werte im reinen Wasser im Roskilder Fjord stimmen so mit der von der Abwasserkommission in den Wasserläufen festgelegten gut überein.

Fischer[1]) hat gezeigt, daß die Bestimmung des Gesamtrückstandes keinen sicheren Maßstab für die Menge des beigemengten Abwassers gibt.

Das Meerwasser gibt erst bei 140° und darüber sein Krystallwasser ab, und bei dieser Temperatur geht schon sowohl viel organisches als auch anorganisches Material zu Verlust. Die Bestimmung des Glühverlustes ist aus demselben Grunde nicht brauchbar. *Fischer* führt auch an, daß die Bestimmung der gelösten organischen Stoffe im Salzwasser gleichfalls nicht anwendbar ist.

In den Fällen, wo meine Untersuchungen im Süßwasser angestellt wurden, habe ich indessen die Menge von gelösten organischen Stoffen nach der Methode von *Kubel-Tiemann* bestimmt.

Die erwähnten Süßwasserproben entstammen den Zuflüssen des Roskilder Fjordes, den Bächen bei Frederikssund und Frederiksvaerk. Der Sauerstoffverbrauch unterliegt beim Zulaufe vom Abwasser in einen bis dahin nicht verunreinigten Bach plötzlich einer gewaltigen Steigerung, wird aber bedeutend niedriger in einiger Entfernung von dem Auslaufe.

Nach *Dunbar*[7]) schwankt der Permanganatverbrauch im Abwasser von deutschen Städten zwischen 132 mg (Frankfurt a. M.) und 792 mg (Halle) pro Liter.

Kisskalt[8]) findet in der Lahn vor und nach dem Zulaufe der Abwässer von Gießen einen Verbrauch von 3,1—7,9 mg pro Liter.

Brezina[9]) findet im chemisch reinen Donauwasser den Permanganatverbrauch zwischen 4,46 und 19,1 mg, in den wichtigsten Wiener Kloaken von 219,4—1434 mg.

Ilzhöfer[10]) findet in der Isar oberhalb München einen Verbrauch von 5,9, unterhalb von 20,2 mg pro Liter.

Vergleicht man nun diese Resultate mit den von mir gefundenen, so ist ersichtlich, daß die in den Bächen gefundenen Werte bedeutend größer sind als die in den deutschen Flüssen gefundenen.

So fand ich:

	Verbr. mg $KMnO_4$ pro L. W.
2 m oberhalb des Schlächtereiauslaufes in Frederikssund	59,1
Unter dem Schlächtereiauslaufe in Frederikssund	2447,5
150 m unterhalb des Schlächtereiauslaufes in Frederikssund	903,5
600 m unterhalb des Schlächtereiauslaufes in Frederikssund	276,2

Es handelt sich aber bei den deutschen Flüssen um Wasserläufe, deren Wasserführung viel größer ist als in den erwähnten Bächen.

Die Menge des eingeleiteten Abwassers im Verhältnis zum Bachwasser muß infolgedessen bedeutend größer werden, und die von mir gefundenen großen Werte entsprechen diesem Verhältnis.

Die Salzbestimmung nach M. Knudsens Methode.

Die Methode von *Knudsen* ist eine modifizierte Mohrsche Titrierung. Die Bedeutung der Methode hat ihren Grund darin, daß die Silberlösung vor dem Gebrauch auf eine Salzlösung mit einem genau gekannten Chlorgehalt, dem sogenannten Normalwasser, eingestellt wird. Dieses Wasser wird in allen hydrographischen Laboratorien benutzt, und alle die unternommenen Bestimmungen erhalten dadurch internationale Gültigkeit. Das Verfahren ist im *Bulletin de la Commission internationale pour l'exploration scientifique de la Mer Mediterranée 1 April 1920, Nr. 3,* genau bestimmt.

Geht man vom Norden gegen Süden im Roskilder Fjord, sieht man die Salzprozente abnehmen.

Am Schulzer Grund im südlichen Teil des Kattegats hat *I. P. Jacobsen*[11]) die Salzwerte 16—20‰ gefunden. Das Oberflächenwasser erstreckt sich bis zu einer Tiefe von 10—20 m, und das bedeutend salzigere Tiefenwasser kann mithin in den Roskilder Fjord nicht hineinkommen, da die Wassertiefe in „Kulhusrenden" (dem Einlaufe des Fjordes) nur etwa 9 m ist.

Bei Frederiksvaerk lagen die Werte des Salzgehaltes in reinem Wasser zwischen 17,34 und 17,79‰.

Bei Dyrnaes (zwischen Frederiksvaerk und Frederikssund) wurden in einer Probe 16,94‰ gefunden.

Bei Frederikssund lagen die Werte zwischen 15,75 und 16,94‰ und bei Roskilde zwischen 11,55 und 13,04‰. Die Zumischung des Abwassers kennzeichnet sich deutlich durch einen verminderten Salzgehalt; aber die Verdünnung macht sich schnell geltend; so wurden in den Proben am 11. VIII. 1922 bei dem Hafenauslaufe gefunden:

Frederikssund	2 m	vom Auslaufe	. . . .	7,68‰ Salz
„	30 m	„ „	. . . .	16,42‰ „
„	250 m	„ „	. . . .	16,17‰ „

Im Öresund ist der Salzgehalt im Oberflächenwasser sehr variabel. Der Einfluß des Windes und der Strömung sind die ausschlaggebenden Faktoren. Mit Winden und Strömungen vom Osten und Süden wird das süßere Ostseewasser in den Sund getrieben, mit nördlichem Wind und Strom dringt das salzigere Kattegatwasser in den Sund hinein. Es wurde kein Unterschied im Salzgehalt des Wassers, das gleich über dem Auslaufe und in kürzerer oder längerer Entfernung davon entnommen wurde, gefunden. Die Verdünnung mit dem Meerwasser muß sich somit hier gleich geltend machen; die Ursache ist natürlich die große Tiefe und die starke Strömung an der Auslaufstelle.

Ähnliche Bestimmungen, doch mit einer etwas geänderten Technik, wurden in den Bächen unternommen.

Die Wasserstoffionenkonzentration des Meerwassers.

Analysen hierüber sind von *Ringer*, *Helland-Hansen*, *Birkeland*, *K. Buch*, *Gaarder* und *Palitzsch*[12]) unternommen. Die erwähnten Autoren fanden p_H im Meerwasser zwischen 7,5—8,5. Als Standardlösungen sind von mir Phosphat- und Borat-HCl-Mischungen (nach *Sörensen*) benutzt. Als Indikatoren werden 6 Tropfen Bromthylmolblau und 4 Tropfen Kresolrot zu 10 ccm Lösung verwendet.

In reinem Fjordwasser lagen die Reaktionszahlen zwischen 8,2 bis 8,8. Werte $< 8,2$ wurden nur in verunreinigten Proben gefunden.

p_H 7,0 ist die niedrigste Zahl, welche gefunden wurde. Diese wurde in einer Probe vom Faulbeckenauslaufe in Frederiksvaerk gefunden. Umgekehrt gaben indessen einige verunreinigte Proben höhere Werte, so Nr. 70 (4 m vom Roskilder Auslaufe) 8,4. Man ist also zu dem Schluß berechtigt, daß Reaktionszahlen im Roskilder Fjord $< 8,2$ Verunreinigung andeuten, während umgekehrt nicht geschlossen werden kann, daß Proben mit Zahlen $> 8,2$ rein sind.

Im Sunde waren die Zahlen durchschnittlich niedriger als im Fjordwasser. Es kann hier keine Grenze für reines Wasser fixiert werden. Die Zahlen der reinen Proben waren 7,4—8,3, der unreinen 7,2—8,4.

Literaturverzeichnis.

1) *Fischer, B.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **23**, 1. 1896. — 2) *Holst usw.*, Arch. f. Hyg. **42**, 153. 1902. — 3) *Cafasso, K.*, Arch. f. Hyg. **88**, 20. 1919. — 4) *Schierbeck, N. P.*, Hospitalstidende 1899, Nr. 46. — 5) Danske Lods 1919. — 6) Royal Commission. Eight Report II Appendix 1913, S. 62. — 7) *Dunbar*, Leitfaden für die Abwasserreinigungsfrage 1907. — 8) *Kisskalt, K.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **53**, 305. 1906. — 9) *Brezina*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **53**, 369. 1906. — 10) *Ilzhöfer, H.*, Arch. f. Hyg. **82**, 149. 1914. — 11) *Jacobsen, J. P.*, Meddel. fra Komm. for Havundersögelser **1**, Nr. 10. 1908. — 12) *Palitzsch, S.*, Report on the Danish Oceanograph. expedition 1908—1909.

(Aus dem Charkower Bakteriologischen Institut. — Direktor: Professor *Zlatogoroff*.)

Zur Charakteristik der T.A.-Subneutralmischung für die aktive Diphtherieimmunisierung[1]).

Von
M. Glusmann,
Assistent des Instituts.

In einer früheren Mitteilung[2]) haben wir über Untersuchungen berichtet, die den Zweck hatten, die Herstellungsbedingungen des T. A. nach dem Neutralitätspinzip aufzuklären, das durch die allgemeine Formel $L0 + (1 + y)$ IE. ausgedrückt werden kann. Dort war darauf hingewiesen worden, daß die übliche Methode zur Bestimmung der Neutralität des Gemisches nach dem Fehlen von lokalen Veränderungen keine zuverlässige ist, da selbst hyperneutrale Gemische in verhältnismäßig geringen Dosen bei den Meerschweinchen Spätlähmungen hervorrufen können, was bei der Immunisierung von Menschen nicht gleichgültig ist. Unsere Untersuchungen hatten gezeigt, daß bei Beobachtung sämtlicher Bedingungen, die die Ungefährlichkeit und Wirksamkeit des Materials gewährleisten, diese Methode einerseits kompliziert, andererseits kostspielig ist. Wir haben dies besonders scharf empfunden, als die Frage einer aktiven Immunisierung in weitem Umfange in der Ukraine aktuell wurde. Die Gewinnung von ca. 8 l Impfstoffgemisch erforderte ein 5 Monate langes Studieren von 7 Serien Toxin und den Verbrauch von 49 Meerschweinchen.

Natürlich war nicht daran zu denken, nach dieser Methode Material für Massenimpfungen zu gewinnen. Wir mußten uns an die von *Park* empfohlene Methode wenden, bei der die Zusammensetzung des Gemisches nach dem Prinzip $^1/_{10} \cdot (L\dagger + 0{,}75$ IE.) in 1 ccm geschieht. Wir begannen damit, daß wir die uns von *Park* zugesandte geringe Menge Toxin-Antitoxin-Gemisch studierten. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, führte der Versuch nicht zu den Resultaten, welche wir auf Grund der Literaturangaben hätten erwarten können: das Meerschweinchen, das 5 ccm des Gemisches erhalten hatte, ging am 3. Tage ein. Von der Prüfung dieses Gemisches an Menschen mußten wir in Anbetracht seiner außerordentlichen Toxizität Abstand nehmen. Wir machten uns daher an das Studium eines eigenen Verfahrens zur Herstellung des Subneutralgemisches nach dem angegebenen Prinzip. Als Arbeitshypothese diente uns der Grundsatz, daß es zur Erzielung eines

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**, 764.
[2]) Vortrag, gehalten auf der IX. allrussischen Konferenz der Bakteriologen und Epidemiologen vom 25. V. bis 1. VI. 1925 in Moskau.

immunisatorischen Effekts nur wichtig ist, daß das Toxin durch das Antitoxin nicht völlig gesättigt ist; was aber den Grad der Nichtsättigung anbelangt, so mußte dies der Versuch entscheiden

Tabelle I. *Experimentelle Prüfung der Immunisationseigenschaften einer nach dem Prinzip* $^1/_{10}$ [L_+ + (*1* − *Z*) *IE.*] *in 1 ccm zusammengesetzten Mischung.*

Datum der Versuchsanstellung	Bezeichnung des zur Immunisierung verwandten Materials	Nr. der Meerschweinchen	Gewicht derselben in g	Menge der injiz. Mischung in ccm	Reaktion auf das Gemisch	Prüfung auf Immunität
26. IV.	Parksche Mischung, erhalten	304	300	5	Tod am 29. IV.	25. VII.
1924	am 25. IV. 24. Bezeichnung	307	250	3	Tod am 5. V.	Schick negat.
	d. Präparates: Präparat Nr. 90.	305	300	1	Infil.	8. IX.
	Angefertigt am 12. VII. 23.	306	300	1	„	10 DLM.
	Tauglich bis zum 6. VII. 24.	308	320	0,3	Infil. necr.	gesund
	$^1/_{10}$(L_+ + 0,75 IE.) in 1 ccm.			ic.		
12. IX.	Mischung eigener Zuberei-	361	330	5	Infil.	22. X.
1924	tung nach der Berechnung	362	300	3	„	Schick negat.
	$^1/_{10}$(L_+ + 0,75 IE.) in 1 ccm.	363	270	1	„	6. XI.
	$^1/_{10}$(0,41 Toxin 649 + 0,75 IE.).	364	320	1	„	8 DLM.
		365	300	1	„	gesund
18. IX.	Mischung eigener Zubereitung	366	300	5	Tod am 23. X.	9. XI. Schick
1924	$^1/_{10}$(0,41 Toxin 649 + 0,9 IE.)	367	340	1	Inf.	negat. 20. XI.
	in 1 ccm	368	340	1	„	15 DLM. ges.
18. IX.	Mischung eigener Zubereitung	369	340	5	„	9. XI. Schick
1924	$^1/_{10}$(0,41 Toxin 649 + 0,1 IE.)	370	340	1	Keine Reakt.	negat. 20. XI.
	in 1 ccm	371	340	1	„	15 DLM. ges.
4. X.	Wiederholte Prüfung d. Park-	384	240	5	Inf.	22. XI. Schick
1924	schen Gemisches. Siehe Ver-	385	220	3	„	negat. 23. XI.
	such vom 26. IV.	386	240	1	Keine Reakt.	15 DLM. ges.
		387	220	1	„	

Ende Oktober wurde einer Anzahl Kinder je 1 ccm Mischung injiziert. Schwache Reaktion. (1—2 cm).

Wie aus der Tab. 1 ersichtlich ist, wurden 3 Gemische mit der L_+-Dosis plus verschiedenem Antitoxingehalt: 0,75; 0,9 und 1 IE. studiert. Keins der Meerschweinchen ging in den ersten Tagen nach dem Versuche ein. Nach $1^1/_2$ Monaten war der Immunisationseffekt ein durchaus befriedigender: es zeigte sich, daß nicht nur diejenigen Meerschweinchen immun waren, die je 5 ccm erhalten hatten, sondern auch alle die, welche je 1 ccm bekommen hatten. Eine wiederholte Prüfung des *Park*schen Gemisches (Tab. 1), vorgenommen als die Aufbewahrungsfrist desselben bereits verstrichen war, wies auf eine bedeutende Herabsetzung seiner Toxizität hin: sämtliche Meerschweinchen blieben am Leben; nichtsdestoweniger war seine immunisatorische Fähigkeit vollständig erhalten. Daher entschlossen wir uns, dieses Gemisch an Kindern zu prüfen; 10 Prüfungen zeigten uns, daß es keine starke Reaktion

Tabelle 2. *Herstellung und* [illegible]

1	2	3	4	5	6	7	8
Nummer der Serien	Menge des verwandten Toxins und Antitoxins; Menge der physiolog. Kochsalzlösung bis 5000 ccm	Alter des Toxins, seine L+-Dosis	Datum der Zusammensetzung des Gemisches	Datum der Prüfung des Gemisches	Anzahl der Meerschw., Nr. u. Gewicht derselben	Menge des injizierten Gemisches	Reaktion auf das Gemisch*)
5	145 Tox. 649 + 266 IE.Str. Ser.; physiol. Kochsalzl. bis 3500 ccm	2 Jahre 0,41 ccm	11. XI. 1924	13. XI.	5 416—420 250—290	5, 3, 1, 1, 1 ccm	Von 5 ccm Tod [illegible] 18. XI.
6, 13	205 Tox. 649 + 1 ccm Ser. 3048	2 Jahre 0,41 ccm	26. XI. 1924	28. XI.	4 443—446 250—270	5, 1 ccm	Von 5 ccm Tod [illegible] 1. XII.
9, 12	205 Tox. 649 + 390 IE.Str. Ser.	2 Jahre 0,41 ccm	5. XII.	6. XII.	4 462—465 250—290	5, 1 ccm	Von 5 ccm der [illegible] Tod am 29. XII. [illegible] 5 ccm der [illegible] Tod am 11. [illegible]
14, 15	205 Tox. 649 + 408 IE.Str. Ser.	2 Jahre 0,41 ccm	21. XII.	24. XII.	4 483—486 300—350	5, 1 ccm	Von 5 ccm Tod [illegible] 30. XII.
16	250 Tox. 670 + 1,1 ccm Ser. 3048	6 Monate 0.5 ccm	27. XII.	29. XII.	2 487—488 320—350	5, 1 ccm	Von 5 ccm Tod [illegible] 1925. Von 1 ccm [illegible] am 2. I. [illegible]
17	250 Tox. 666 + 1,1 ccm Ser. 3048	1 Jahr 0,5 ccm	30. I. 1925	3. II. 1925	3 525—527 300—350	5, 1, 1 ccm	Von 5 ccm Tod [illegible] 5. III.
19, 20	250 Tox. 670 + 1,4 ccm Ser. 3048	8 Monate 0,5 ccm	21. II.	23. II.	4 547—550 300—350	5, 1 ccm	Von 5 ccm d. Ser. [illegible] am 23. III. Von 5 [illegible] Ser. 20 Tod am 24. [illegible]
21	250 Tox. 670 + 1,4 ccm Ser. 3048	8 Monate 0,5 ccm	21. II.	23. II.	2 551—552 300—350	5, 1 ccm	Von 5 ccm T[illegible] 24. III. Von 1 [illegible] Tod am 2. III.
22, 23	250 Tox. 670 + 1,4 ccm Ser. 3048	8 Monate 0,5 ccm	6. III.	11. III.	6 575—580	5, 1, 1 ccm	Von 5 ccm der [illegible] Tod am 8. IV.
24, 25	250 Tox. 666 + 1,1 ccm Ser. 3048	13 Mon. 0,5 ccm	20. III.	23. III.	4 585—588 270—340	5, 1 ccm	Von 5 ccm der [illegible] Tod am 27. [illegible]
26, 27, 28	250 Tox. 666 + 1,1 ccm Ser. 3048	13 Mon. 0,5 ccm	20. III.	23. III.	—	—	—

*) Tiere, die nicht als tot aufgeführt sind, blieben am [illegible]

…wertung der Subneutralmischungen.

9	10	11	12	13	14	15
…der 1. Korrektur …isches; Anzahl …ngefügten IE.; …der Prüfung; An… …er Meerschwein… …r. und Gewicht …en; Menge des …ten Gemisches	Reaktion auf das Gemisch	Datum der 2. Korrektur des Gemisches; Datum der Prüfung; Nr. der Meerschweinchen; Gewicht derselben; Menge des einverleibten Gemisches	Reaktion auf das Gemisch	Datum der 3. Korrektur des Gemisches usw.	Reaktion auf das Gemisch	Prüfung der am Leben gebliebenen Meerschweinchen auf vorhandene Immunität
20 IE.Str.Ser. 2 II. 435—436 340—220 5, 1 ccm	Von 5 ccm Tod 24.XII.1924	—	—	—	—	30. XII. 1924 Schick negativ. 3. II. 1925 20 DLM. gesund.
30 IE.Str.Ser. 8 II. 447—454 300—350 3, 1, 1 ccm	Von 5 ccm der Serie 6 Tod am 5.XII. Von 5 ccm der Serie 13 Tod am 8. XII.	11.XII. 54 IE.Str. Ser. 6 12.XII. 466—471 5, 1, 1 ccm	Von 5 ccm gesund Infilt.	—	—	13. II. Schick negativ. 15. II. 30 DLM. gesund
54 IE.Str.Ser. 6 III. 472—477 5, 1. 1 ccm	Von 5 ccm gesund, Infilt.	—	—	—	—	13. II. Schick negativ. 15. II. 30 DLM. gesund
—	—	—	—	—	—	10. III. Schick negat. 12. III. 30 DLM. ges.
54 IE. Str.Ser. 4 491—494 270—400 3. 1, 1 ccm	Von 5 ccm Tod 9. I. Von 3 ccm Tod 11. I.	14. I. 48 IE. 3 26. I. 506—508 240—310 5, 1, 1 ccm	Von 5 ccm Tod am 30. I.	30. I. 16. IE. 3 3. II. 522—524 240—250 5, 1, 1 ccm	Von 5 ccm gesund	10. III. und 6. IV. Schick negativ. 7. IV. 30. DLM. gesund
—	—	—	—	—	—	6. IV. Schick negat. 7. IV. 30: DLM. ges.
—	—	—	—	—	—	
I. Kein Antitox. 2 559—560 250—320 5. 1 ccm	Von 5 ccm Tod am 12. III.	—	—	—	—	24. IV. Schick neg. 28. IV. 20 DLM. gesund
—	—	—	—	—	—	
II. 0,1 Ser. 3048 4 599—602 240—270 5. 1 ccm	Von 5 ccm gesund	—	—	—	—	16. V. Schick negativ. 19. V. 20 DLM. gesund
II. 0,1 ccm Ser. 5 [3048 603—608 240—270 5, 1 ccm	Von 5 ccm gesund	—	—	—	—	

…igten auch, falls nichts weiter bemerkt, keine Infiltrate.

hervorruft. Unsere Versuchsresultate im Zusammenhang mit denjenigen von *Park* und *v. Behring*, der gerade mit kleinen Dosen subneutraler Gemische angefangen hatte, sprachen deutlich dafür, daß es zur Erzielung eines immunisatorischen Effekts durchaus nicht nötig ist, große Mengen durch Antitoxin modifizierten Toxins zu verwenden, was bei den Neutralgemischen der Fall ist; dieser Effekt ist auch mit kleinen Mengen modifizierten Toxins zu erzielen, vorausgesetzt, daß die Neutralisation eine entsprechende ist. Die Gewinnung einer entsprechenden Modifikation aber hängt offenbar davon ab, daß das Toxin theoretisch nicht völlig abgesättigt sein darf, eine Bedingung, die in der Formel $L_{+} + 1$ IE. erfüllt ist. Was nun die Gefährlichkeit der Anwendung eines solchen Gemisches anbelangt, so dürfen wir schon rein theoretisch keine besonderen Komplikationen erwarten, da die zu injizierende Dose verhältnismäßig wenig von der Gesamttoxinmenge — 4—5 DLM. — und noch weniger von dem ungebunden bleibenden Toxin enthält; diese a priori aufgestellte Ansicht wird durch die Praxis bestätigt.

Des weiteren modifizierten wir die *Park*sche Methodik in dem Sinne, daß wir als passendes Gemisch ein solches ansahen, das in der Dosis von 5 ccm nicht unbedingt den Tod der Meerschweinchen am 5. bis 6. Tag zur Folge hatte. Wie aus der Tab. 2 zu ersehen ist, genügte das erste Gemisch der Serie 5 den *Park*schen Bedingungen, auch, nachdem es durch den Zusatz von 20 IE. abgeschwächt war. Tab. 3 zeigt, daß diese Serie bei den Kindern keine starke Reaktion hervorrief. Sowohl in diesem als auch in allen übrigen Fällen wurden vorzugsweise Schulkinder im Alter von 6—15 Jahren immunisiert; jüngere Kinder (1—4 Jahre) wurden weniger zur Immunisierung herangezogen; letztere geben in der überwiegenden Zahl der Fälle eine lokale Reaktion von 1—2 cm, manchmal jedoch bleibt die Reaktion vollständig aus. Bei dieser Serie sowohl als auch bei allen übrigen nach dem gleichen Prinzip hergestellten Serien war die übliche Dosis 1 ccm, die nach 8—10 Tagen wiederholt wurde.

Etwas mühevoller ist die Zubereitung des Gemisches mit Hilfe von gewöhnlichem flüssigem Heilserum; so mußte bei den Serien 6 und 13 eine zweimalige Korrektur durch Antitoxin vorgenommen werden. An dem Beispiele der Serien 6, 13, 9, 12, die den Tod der Meerschweinchen bei einer Dosis von 5 ccm nicht herbeiführten, ist zu sehen, daß es zur Erzielung der Immunität durchaus keiner allzu starken Toxizität des Gemisches bedarf: 1 ccm dieser Gemische vermittelte den Meerschweinchen eine Resistenz gegen 30 D. L. M. Gewisse Schwierigkeiten bietet die Zusammensetzung des Gemisches aus neuem Toxin, wovon die Serie 16 Zeugnis ablegt, für deren Herstellung eine dreimalige Korrektur notwendig war. Sobald aber das Toxin studiert ist, ist die

Tabelle 3. *Reaktion der Geimpften auf die verschiedenen Gemische.*

Nr. der Serien	Anzahl d. Impfungen	Die Reaktion blieb aus	Rötung (1—2 cm)	Rötung (3—4 cm)	Rötung (5—6 cm)	Rötung (8—10 cm)	Allgemeinerscheinungen	Bemerkungen
5	346	14	83	246	3	—	—	Subneutralgemische
6	240	30	112	98	—	—	—	
9	150	?	?	150	?	?	—	
12	581	65	305	211	—	—	—	
13	458	29	148	265	15	1	In 1 Fall Temp. 38°	
14	449	141	200	58	46	4	In 7 Fällen Temp. 37,5—38°	
16	117	—	24	38	42	13	—	
20	10	4	4	2	—	—	—	
21	33	4	24	5	—	—	—	
23	123	3	88	32	—	—	—	
24	89	5	32	52	—	—	—	
26	29	6	3	20	—	—	—	
zus.	2625	301	1023	1177	106	18	8	% d. Allg.-Reakt. = 0,3
4b	73	6	8	29	16	14	In 4 Fällen Temp. 38—38,5°	Neutralgemische
10	140	—	22	88	30	—	In 5 Fällen Temp. 38,7—39°	
1a	114	—	19	63	32	—	In 4 Fällen Temp. 38—39°	
zus.	327	6	49	180	78	14	13	% d. Allg.-Reakt. = 4,2
im ganz.	2952	307	1072	1357	184	32	21	

weitere Zubereitung von Gemischen aus demselben eine leichte Sache, wie dies an dem Beispiel der Herstellung der Serien 19, 20, 21, 22, 23 aus demselben Toxin bestätigt wird. Andererseits zeigen die Serien 17, 24, 25, 26, 27 und 28, daß auch neues Toxin nicht immer Schwierigkeiten bei der Herstellung des Gemisches bereitet. Übrigens kann man, wenn eine Toxinportion von 5 l mit $L_+ = 0{,}5$ studiert ist, aus dieser Portion 100 l Gemisch herstellen, was ein Impfmaterial für 50 000 Kinder liefert, während man, wenn man mit der Neutralgemischmethode arbeitet, aus 5000 ccm Toxin höchstens Material für 5000 Kinder erhalten kann. Mithin gestaltet sich die Herstellung der Subneutralgemische, selbst wenn man schwaches Toxin benutzt, um 10 mal billiger.

Bei Durchsicht der Tab. 3 können wir uns davon überzeugen, daß die Reaktion nach der Einspritzung der verschiedensten Serien keine bedrohliche ist. Am häufigsten tritt die Reaktion in Form einer Rötung und eines Infiltrats von 1—2 oder 3—4 cm Größe auf; Reaktionen, bei denen diese Erscheinungen auf 5—6 cm sich erstrecken, kommen in ca. 4%, solche mit 8—10 cm etwa in 0,7% vor. Eine Allgemeinreaktion

mit einer Temperatursteigerung von 38° fand in 0,3% statt. Aus eben dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Neutralgemische (46, 10 u. 1a) häufiger und stärker ausgeprägte Lokal- und Allgemeinreaktionen hervorrufen. So kamen auf 327 Impfungen 78 Reaktionen mit einer Reaktionsfläche von 5—6 cm, was 24% ausmacht und 14 Reaktionen mit einer solchen von 8—10 cm, was etwa 5% beträgt; dabei traten Allgemeinreaktionen mit Temperatursteigerungen von 38—39° in etwa 4,2% auf. Mithin sind auch hinsichtlich der auftretenden Reaktion sämtliche Vorteile auf seiten des Subneutralgemisches.

Es bleibt noch, eine letzte äußerst wichtige Frage kurz zu erörtern, nämlich die nach der Wirksamkeit des sog. Subneutralgemisches. Die Antwort auf diese Frage gibt uns die Tab. 4; aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß von 1391 zweimalig Geimpften nur 183 fortfuhren, eine positive *Schick*sche Reaktion zu geben, was nur 13% ausmacht, während 87% nach den Resultaten der *Schick*schen Reaktion als immun angesehen werden müssen. Interessant ist die Erscheinung, daß die Immunität sich bereits nach 2—3 Monaten entwickelt.

Tabelle 4. *Kontrollresultate mit der Schickschen Reaktion bei den Immunisierten.*

		Es reagierten positiv	% der positiv Reagierenden
Von den zweimalig Geimpften wurden kontrolliert	1391	183	13
Von den einmalig Geimpften wurden kontrolliert	102	52	51
Von der Zahl der zweimalig Geimpften wurde die Kontrolle ausgeführt nach 2 Monaten bei	295	38	13
Von der Zahl der zweimalig Geimpften wurde die Kontrolle ausgeführt nach 3 Monaten bei	1023	139	13,5
Von der Zahl der zweimalig Geimpften wurde die Kontrolle ausgeführt nach 4 Monaten bei	73	6	8,2
Aus der Zahl der zweimalig Geimpften wurden immunisiert *nur* mit der Subneutralmischung	1095	139	12,6
Aus der Zahl der zweimalig Geimpften wurden immunisiert mit Neutral- und Subneutralmischung	296	44	14,8

In der Tabelle ist auch angegeben, daß bei der Immunisierung mit dem Subneutralgemisch allein (1095 Fälle) die Immunität in einem größeren Prozentsatz der Fälle auftritt als bei der Immunisierung mit dem Neutral- und Subneutralgemisch. Ohne jedoch auf diesem Vorteil des Subneutralgemisches zu bestehen, da das zur Schlußfolgerung dienende Material nicht aus gleichen Mengen sich zusammensetzt, wollen wir nur betonen, daß auch in dieser Beziehung das Subneutralgemisch dem neutralen nicht nachsteht.

Wir führen die Nachuntersuchungsresultate eines Teiles der Geimpften, die aus Charkow stammen, an, wo unter meiner Aufsicht zwei Sanitätskolonnen, bestehend jede aus einem Arzt und einem Gehilfen, tätig waren. Bis jetzt sind für die verschiedenen Ortschaften der Ukraine und des Kaukasus 60 l Gemisch, d. h. Material für 30 000 Immunisierungen, verabfolgt worden. Es wurden über 10 000 Impfungen aus-

geführt; nach den bisher vorliegenden Berichten wurden keine unangenehmen Komplikationen beobachtet.

Somit beweist das hier dargestellte Material zur Genüge die Ungefährlichkeit und Wirksamkeit des nach dem Prinzip $^1/_{10}\,[L_\dagger + (1 - Z)$ IE.] in 1 ccm ziemlich leicht herstellbaren Gemisches.

Wir halten es nicht für überflüssig, noch einige Worte über die Herstellungstechnik des Gemisches zu sagen. Anfangs hielten wir uns an die Vorschriften von *Park*, welcher verlangt, daß die Toxin- und Antitoxinmengen zuerst getrennt mit physiologischer Kochsalzlösung zubereitet und erst dann miteinander vermischt würden; das Filtrieren der Gemische unterließen wir dabei. Später aber mischten wir entsprechende Mengen von Toxin und Antitoxin direkt, worauf wir eine bestimmte Quantität des erhaltenen Gemisches zu der berechneten Menge einer 0.3 proz. karbolisierten physiologischen Kochsalzlösung hinzufügten. Wie aus dem Referat im Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **10**, 446. 1925 *Edwin Banzhaf*, „The Gradual decrease of ..." usw. zu ersehen ist, findet diese Methode in dem *Park*schen Laboratorium Anwendung. Neben dieser Methode bedienen wir uns oft auch noch folgenden Verfahrens: Zu einer bestimmten Menge physiologischer Kochsalzlösung fügen wir eine berechnete Quantität Toxin hinzu und geben unmittelbar darauf unter fortwährendem Rühren die nötige Antitoxinmenge unverdünnt hinzu. Die Prüfung wurde nach 48 Stunden oder auch später vorgenommen.

Die Feststellung der $L_\dagger$-Dosis des Toxins bietet keine großen Schwierigkeiten, da hierbei keine so große Genauigkeit erforderlich ist wie bei der Feststellung des $L_\dagger$ der Test-Toxins. In der letzten Zeit haben wir das Verfahren noch dadurch modifiziert, daß wir, von einer bestimmten Toxinmenge, beispielsweise von 0,5 ccm ausgehend, für dieselbe denjenigen Teil der Immunitätseinheit bestimmen, welcher diese Menge in $L_\dagger$ umwandelt. Dieses Vorgehen gestattet uns, bei der Benutzung eines schwachen Toxins die in der einmalig zu injizierenden Dose enthaltene Toxinmenge nicht erhöhen zu müssen. Wir können also, ausgehend von dem Prinzip der Anwendung kleiner Dosen eines durch Antitoxin nicht gesättgten Toxins, das Verfahren verschiedenartig gestalten und uns so die Gewinnung von Material auf jede Weise erleichtern.

Die Benutzung des Subneutralgemisches in der angegebenen Form beseitigt nach unserer Ansicht auch bis zu einem gewissen Grade die Furcht von der Zersetzung des Gemisches mit Freiwerden von Toxin. Aus den Versuchen von *Calmette*, *Morgenroth*, *Sachs*, *Scaffidi* u. a. geht hervor, daß ein Freiwerden der *Gesamt*toxinmenge, die mit dem Antitoxin in Verbindung getreten ist, bei Einwirkungen der verschiedensten Art *nicht stattfindet*. Wie der Untersuchung der amerikanischen Forscher *Anderson* and *Leonard* (J. A. M. A. **82**, Nr. 21. 1924) zeigt, wird beim Gefrierenlassen der Mischung der 9. Teil des Toxins frei; auf diese Weise würde in der zu injizierenden Dose des Subneutralgemisches unter solchen Bedingungen $\frac{4-5}{9}$ DLM freiwerden, während in den Neutralgemischen 4 und mehr DLM frei werden würden. Man darf wohl annehmen, daß diese Menge zu klein ist, um bei dem zu immunisierenden Organismus ernsthafte Schädigungen hervorrufen zu können.

Indem wir das Subneutralgemisch von den verschiedenen Gesichtspunkten aus bewerten, kommen wir immer wieder zu dem Schluß, daß es sowohl unschädlich und verhältnismäßig billig als auch wirksam ist hinsichtlich der durch dasselbe hervorzurufenden Immunität. Wie

die Verhältnisse gegenwärtig liegen, ist dieses Gemisch das einzige, welches für die aktive Diphtherieimmunisierung geeignet ist. Wir müssen jedoch auf Grund eigener Erfahrung betonen, daß die Herstellung dieses Gemisches, welches aus einer stark wirkenden Substanz besteht, unter staatlicher Kontrolle in größeren Instituten zu geschehen hat, da nur eine peinliche Beobachtung sämtlicher Regeln, die Herstellung eines gefährlichen und unwirksamen Materials verhüten kann.

Wir glauben uns nach alledem zu folgenden Schlußfolgerungen berechtigt:

1. Das geeignetste T.A.-Gemisch für die Immunisierung ist dasjenige, welches nach dem Prinzip $^1/_{10}$ [$L_\dagger$ + (1 — Z) IE.] in 1 ccm hergestellt ist.

2. 5 ccm dieses Gemisches dürfen die Meerschweinchen nicht vor dem 6. Tage töten; reagiert ein Meerschweinchen nur mit einem Infiltrat und bleibt am Leben, so spricht dies nicht gegen die Tauglichkeit des Gemisches; 1 ccm Gemisch kann beim Meerschweinchen ein Infiltrat hervorrufen.

3. Eine zweimalige Injektion von je 1 ccm Gemisch mit einer Zwischenpause von 8—14 Tagen erzeugt nach 2—3 Monaten in etwa 85% der Fälle eine Immunität.

4. Kinder im Alter bis zu 4 Jahren reagieren schwach auf das Gemisch; ältere können eine stärkere, jedoch keine bedrohliche Reaktion geben.

5. Die Herstellung des Gemisches muß in größeren Instituten unter staatlicher Kontrolle stattfinden.

(Aus der Experimentell-biologischen Abteilung [Abteilungsvorsteher: Prof. *Schloßberger*] des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. — Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. *W. Kolle.*)

Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Immunität und Cholesterinstoffwechsel.

Von
Dr. med. **Richard Prigge,**
Assistent am Institut.

Mit 5 Textabbildungen.

Es ist schon ziemlich lange bekannt, daß die Rinde der Nebenniere bei zahlreichen Infektionskrankheiten pathologisch verändert ist; insbesondere wußte man, daß es häufig zu beträchtlichen Schwankungen im Gehalt der *Nebennierenrinde* an doppelbrechender Substanz (*Cholesterinestern*) kommt. *Dietrich*[1]) stellte bei seinen Untersuchungen über die Veränderungen der Nebennieren bei Wundinfektionskrankheiten *morphologische* Erscheinungen in den Vordergrund. Für ihn ist die Nebennierenrinde „ein besonderer Reaktionsort infektiös-toxischer Körperschädigungen", es kommt in ihr „am frühesten und schärfsten der infektiös-toxische Charakter einer Erkrankung zum Ausdruck". Er brachte, gemeinsam mit *Kaufmann*[2]), wertvolle Stützen für seine Anschauung durch Untersuchungen über den Einfluß eines bakteriellen Toxins (Diphtherietoxin) auf die Nebennierenrinde. Die Untersuchungsergebnisse von *Dietrich* wurden von einigen Autoren bestätigt [*Wülfing*[3])], von anderen jedoch abgelehnt (*Aschoff*). *Leupold* und *Bogendörfer*[4]) betrachten die bei Infektionskrankheiten beobachtete Verminderung im Cholesteringehalt der Nebennierenrinde als *Folge der Cholesterinabnahme im Blut* und lassen die Frage offen, ob die von *Dietrich* beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen selbständiger Natur sind oder ob sie bloß als Folge der Cholesterinverarmung aufzufassen, also sekundär sind.

Einen Zusammenhang zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennierenrinde haben *Wacker, Hueck* und *Köhler*[5]) wahrscheinlich gemacht. Durch intravenöse Saponininjektionen konnten sie bei Katzen eine starke Abnahme des im Blut enthaltenen freien Cholesterins bewirken, die von einer gleichzeitigen Verminderung der Cholesterinester in der Nebennierenrinde, ja von einer fast völligen

„Entleerung“ dieses Organs begleitet war. Sie nehmen einen engen *Parallelismus* zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennierenrinde bzw. eine direkte Abhängigkeit des letzteren vom ersteren an.

Zu ganz entgegengesetzten Ergebnissen sind *Clevers* und *Goormaghtigh*[6, 7]) gelangt. Bei Kaninchen sinkt, wie sie feststellen konnten, nach einer Variolaschutzimpfung der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterinestern stark ab (bis zum 7. Tag), steigt dann wieder an und senkt sich schließlich nochmals sehr beträchtlich. Gerade entgegengesetzt verhält sich der Cholesteringehalt des Blutes; er erreicht ein Maximum zu der Zeit, zu welcher das Nebennierencholesterin sein Minimum erreicht und umgekehrt [auch *Weltmann*[8]) hat solche Divergenzen beobachtet]. Das Cholesterin verschwindet also aus der Nebenniere und „ergießt“ sich ins Blut. Die Abnahme des Cholesterins in der Nebenniere ist nicht, wie *Landau*[9, 10]) und *Aschoff*[11, 12]) annehmen, durch die Abnahme des Blutcholesterins bedingt. Sie ist somit kein physikalisches Phänomen. Sie beruht vielmehr auf einer *aktiven Wirkung* der *Nebenniere.* Die Auffassung von *Clevers* und *Goormaghtigh* stellt so in physiologischer Hinsicht eine gewisse Parallele zu den pathologisch-anatomischen Auffassungen von *Dietrich* dar. Die Tätigkeit der Nebenniere ist übrigens sehr kompliziert; wenn die Cholesterinester aus der Rinde verschwinden, tritt vorübergehend doppelbrechende Substanz an Stellen auf, wo sie normalerweise nicht vorkommt, ein Phänomen, das die beiden Autoren durch autochthone Produktion von Cholesterin in der Nebenniere erklären. Die Variolaantikörper erscheinen, kurz bevor die Nebenniere ihr Minimum und das Blut sein Maximum an Cholesterin erreicht; und der Antikörpertiter steigt weiter, wenn das Blutcholesterin wieder abnimmt. Auch nach Injektion von Diphtherie-Toxin-Antitoxingemischen beim Meerschweinchen konnten *Clevers* und *Goormaghtigh* beträchtliche Schwankungen im Cholesteringehalt der Nebennieren feststellen. Das Cholesterin wird jedoch nur zu einem kleinen Teil als solches ans Blut abgegeben, im übrigen findet eine Umwandlung in eine Lipoideiweißverbindung statt, der von den beiden Autoren eine beträchtliche Bedeutung bei der Antikörperbildung zugeschrieben wird. Ähnliche Verhältnisse wurden bei akuter Diphtherietoxinvergiftung beobachtet.

So divergent die verschiedenen Ansichten über die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Ablauf der Infektionskrankheiten sind und so sehr sich die Meinungen über den Einfluß dieses Organs auf die unter pathologischen Bedingungen beobachteten Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels unterscheiden — so besteht doch Übereinstimmung in der Annahme, daß dem *Cholesterinstoffwechsel* im Verlauf der *Infektionskrankheiten* und bei den *Immunitätserscheinungen* eine besondere

Rolle zuzusprechen ist. *Leupold* und *Bogendörfer*[4]) fanden in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren eine Herabsetzung des Cholesterinspiegels im Blut bei Infektionskrankheiten und eine Vermehrung in der Rekonvaleszenz. Sie stellten ferner fest, daß Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten und Mäuse bedeutend widerstandsfähiger gegen experimentelle Infektionen und Intoxikationen sind (Pneumokokken, Staphylokokken, Pyocyaneusbacillen, Milzbrandbacillen; Diphtherietoxin), wenn sie mit Cholesterin gefüttert werden. *Nicolau*[13]) berichtet dagegen, daß Cholesterininjektionen Kaninchen gegen experimentelle Encephalitisinfektion nicht resistenter machen. Dasselbe konnten *Jaffé* und *Schlossberger* (ined.) bei dem experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens feststellen. Auch hier gelang es nicht, den Tieren durch eine perorale Vorbehandlung mit Cholesterin einen Schutz gegen die später erfolgende Infektion zu verleihen. *Gabbe*[14]) fand, daß nach Injektion großer Dosen von Milch, Caseosan und Pferdeserum (aber auch von Nichteiweißsubstanzen) eine Verminderung des Blutcholesterins stattfindet, nach kleinen Dosen dagegen eine Vermehrung. *Marie*[15, 16]) sah große Schwankungen im Cholesteringehalt des Blutes bei Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere; im allgemeinen beobachtete er eine beträchtliche Zunahme im Verlauf längerer Infektionen (z. B. *Rabies*) oder chronischer Vergiftungen durch bakterielle Toxine. Bei antitoxisch hochimmunisierten Pferden (Diphtherie und Tetanus) fand er den Cholesteringehalt des Blutes ungefähr gerade so groß wie bei normalen Tieren; bei Pferden, die schlechte Antitoxinbildner waren, war die Cholesterinmenge dagegen stark vermehrt (bis zum Dreifachen der Norm). In antiinfektiösen Seris[17]) war der Cholesteringehalt niedriger als in normalem Pferdeserum. *Danysz-Michel* und *Laskownicki*[18]) fanden bei Kaninchen, die gegen Paratyphus-B-Bacillen immunisiert wurden, jedesmal einen Anstieg des Cholesteringehaltes im Blut, wenn der Agglutinintiter stieg; war eine Cholesterinzunahme nicht nachweisbar, so war auch keine Vermehrung der Agglutinine festzustellen. Nach *Garofeano* und *Dérévici*[19]) findet man beim Peptonschock des Hundes (Wittepepton) eine leichte Verminderung des Serumcholesterins, bei Reinjektion der gleichen Dosis jedoch eine geringe Zunahme.

Aus den hier kurz wiedergegebenen Befunden geht hervor, daß die Zusammenhänge zwischen Cholesterinstoffwechsel und *Krankheitsverlauf* äußerst kompliziert und unübersichtlich sind. Etwas einfacher und klarer scheint das Bild zu werden, wenn es sich nicht um die Klarstellung der Verhältnisse handelt, die bei dem überaus schwankenden Verlauf einer Krankheit zu beobachten sind, sondern wenn man sich darauf beschränkt, einen verhältnismäßig einfacheren Prozeß zu verfolgen, wie ihn die Antikörperbildung bei *Immunisierung* mit einem

nichtlebenden Antigen darstellt. Herr Prof. *Schlossberger* veranlaßte mich deshalb, die Beziehungen des Serumcholesterins zu einem möglichst exakt meßbaren Antikörper, dem Hammelbluthämolysin des Kaninchens zu studieren und festzustellen, ob ein derart einfacher Zusammenhang bestände, wie *Danysz-Michel* und *Laskownicki* ihn zwischen Cholesterin und Agglutinin gefunden haben. Zugleich sollte untersucht werden, ob die Veränderungen im Antikörpergehalt des Serums von regelmäßigen physikalisch-chemischen Zustandsänderungen begleitet wären, ob z. B. die Oberflächenspannung des Serums in charakteristischer Weise durch seinen Antikörpergehalt beeinflußt werden könnte.

Die Versuche wurden so angestellt, daß bei 10 Kaninchen der Cholesteringehalt des Serums und außerdem die Oberflächenspannung (bzw. ihr reziproker Wert, die Tropfenzahl) einer 5 proz. Serumverdünnung in physiologischer Kochsalzlösung bestimmt wurde. Das Blut wurde durch Herzpunktion gewonnen. Das Gesamtcholesterin wurde nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk*[20]) bestimmt; wenn das Serum ausreichte, wurden stets Doppelbestimmungen (Kontrollen) ausgeführt. (Da die Farblösung des Vergleichskeiles manchmal eine Abschwächung ihres Farbtones erfahren soll, wurden jeden Monat einige Chloroformlösungen mit bekanntem Cholesteringehalt untersucht: die Vergleichslösung behielt während der Dauer der Untersuchungen ihren Farbton völlig unverändert.) Die Tropfenzahl bezieht sich auf ein Stalagmometer, das bei reinem Wasser 56,9 Tropfen entstehen läßt (20°); das spezifische Gewicht konnte für die Beurteilung der Oberflächenspannung unberücksichtigt bleiben, da die hierin an sich schon geringen Differenzen zwischen den einzelnen Sera durch die starke Verdünnung auf ein Minimum reduziert werden.

Nach der Herzpunktion wurde den Tieren Hammelblut intravenös injiziert. Nach einer Woche wurde dann wieder herzpunktiert, um den Cholesteringehalt und die Tropfenzahl des Serums und außerdem seinen hämolytischen Titer zu bestimmen. Dann wurde die zweite Hammelblutinjektion vorgenommen usf. Bei der Bestimmung des hämolytischen Titers wurde ein bekannter Amboceptor (stets der gleiche) als Standard mituntersucht, um die Schwankungen in der Wertigkeit des Komplements auszugleichen. Dieser Standardamboceptor hatte einen durchschnittlichen Titer von 1 : 500; mit manchen Meerschweinchenseris stieg der Titer jedoch bis 1 : 2000. Je nach diesen Schwankungen wurde der bei den zu untersuchenden Sera gefundene Titer korrigiert. Hatte ein solches Serum einen Titer 1 : 1000 mit einem Komplement, mit dem der Standard einen solchen von 1 : 2000 hatte, so wurde als *wirklicher* Titer nur 1 : 250 (entsprechend 1 : 500 beim Standard) notiert, um die an den verschiedenen Tagen mit verschiedenen Meerschweinchenseris gefundenen Werte vergleichbar zu machen.

Die ersten Hammelblutinjektionen wurden intravenös vorgenommen, später wurde — zur Vermeidung anaphylaktischer Zustände — mit subcutanen oder intraperitonealen Injektionen fortgefahren; ein strenges Schema wurde hierbei nicht eingehalten. Nur die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Injektionen blieben sich stets gleich (1 Woche). Auch in der Dosis der injizierten Blutmenge wurde, je nach Größe und Empfindlichkeit der Tiere, variiert; einige Male wurde mit sehr kleinen Blutmengen ein sehr guter immunisierender Effekt bei Tieren erzielt, die auf größere Blutmengen nur mit schwacher Antikörperbildung reagiert hatten (vgl. Kurve 3).

Außer den oben erwähnten 10 Tieren wurden 8 weitere Kaninchen als Kontrollen untersucht. Die Untersuchungen wurden bei ihnen genau so vorgenommen wie bei den Tieren des Hauptversuchs: bei ihnen wurden nur die Hammelblutinjektionen unterlassen. (Auch bei diesen Tieren wurde regelmäßig der hämolytische Titer des Serums bestimmt, bei einigen von ihnen kamen hammelblutlösende Normalantikörper vor, jedoch in so geringer und so wenig schwankender Menge — höchster Titer 1 : 4 —, daß von einer Eintragung in die Kurven abgesehen worden ist.)

Das Ergebnis der Untersuchungen ist in den hier wiedergegebenen Kurven dargestellt. Es sind nicht die Kurven sämtlicher Tiere wiedergegeben, sondern es wurden 5 als typische Beispiele ausgewählt; das Verhalten der übrigen Tiere war prinzipiell völlig übereinstimmend. Die Zahlen in der Abszissenachse der Kurven stellen die Nummern der in einwöchigen Abständen gemachten *Herzpunktionen* dar*). Die Ordinaten stellen dar 1. für den *hämolytischen Titer* den Verdünnungsgrad des Serums, der eben noch komplette Hämolyse ermöglicht (*H.T.*), 2. den *Cholesterin*gehalt in Gramm pro 100 ccm Serum (*Ch.*%), 3. als Maß der *Oberflächenspannung* die gefundene Tropfenzahl (*Ob.*; vgl. die Zeichenerklärung bei den Kurven). In Kurve 1 (Tier 85) besteht bis zur 6. Herzpunktion eine ausgezeichnete Übereinstimmung. Wenn der *hämolytische Titer* steigt, nimmt auch der *Cholesteringehalt* des Serums zu und umgekehrt. Auch die Kurve der Tropfenzahl verläuft in diesem Sinn (d. h. die Oberflächenspannung nimmt mit dem Steigen des hämolytischen Titers ab). Nach der 6. Hammelblutinjektion verlief die Kurve des Cholesterins jedoch gerade entgegengesetzt der Kurve des hämolytischen Titers. Das Tier starb einen Tag nach der 7. Herzpunktion. Bei der Sektion fand sich eine rechtsseitige Pneumonie. Hierin ist vielleicht die Ursache für das plötzlich abweichende Verhalten der Cholesterinkurve zu sehen: der bei Infektionskrankheiten eintretende Cholesterinschwund wirkt gerade in umgekehrtem Sinn wie die Immunisierung.

*) Da nach *jeder* Herzpunktion eine *Hammelblutinjektion* vorgenommen wurde, enthalten die Kurven keinen besonderen Hinweis hierauf.

Vollständig abweichend ist das in Kurve 2 und 3 dargestellte Verhalten bei zwei anderen Tieren. Es besteht in Kurve 2 (Tier 116) keinerlei erkennbarer Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Immunisierungsprozesses und den Schwankungen des Cholesterinspiegels. Das Tier starb nach der 6. Blutinjektion (intravenös) unter anaphylaktischen Erscheinungen; bei der Sektion konnten irgendwelche pathologisch-anatomischen Veränderungen, die das abweichende Verhalten erklärt hätten, nicht gefunden werden. Besonders stark sind die Schwankungen im Cholesteringehalt des Serums von Tier 281 (Kurve 3), trotzdem das Tier — während der ersten 7 Wochen — nur wenig Antikörper bildete. Als dann auf Injektion sehr kleiner Blutmengen eine erhebliche Vermehrung der Antikörperproduktion eintrat, schlossen sich die Schwankungen des Cholesterins der Hämolysinkurve nicht an. Das Tier starb infolge einer schweren Verletzung des Herzens bei der Punktion an intrathorakaler Verblutung; es zeigte im sonstigen völlig normale Organe.

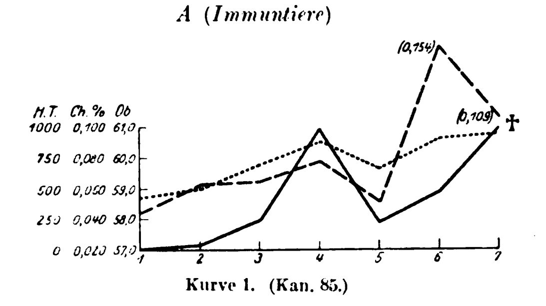
Die drei beschriebenen Fälle sind typisch für die Kategorien, in die sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen einteilen lassen. Bei einigen Tieren läßt sich in der Tat — in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Danysz-Michel* und *Laskownicki* — ein deutlicher *Parallelismus* zwischen dem Grade der *Immunität* und der Höhe des *Cholesterinspiegels* feststellen. Bei dem größeren Teil der Tiere ist der Parallelismus jedoch durch Eigenschwankungen des Cholesterinstoffwechsels völlig verwischt.

Daß es sich hierbei um Eigenschwankungen handelt, geht aus den Kurven der Normaltiere hervor. An sich hätte man die Schwankungen des Cholesteringehaltes trotz seiner Unregelmäßigkeit auf die Immunisierung beziehen können, man hätte nur einen sehr komplizierten Zusammenhang annehmen müssen. Wenn die Cholesterinkurve stets so regelmäßig verlaufen wäre wie bei Tier 123 (Kurve 4), bei dem nur ganz geringfügige Schwankungen zu beobachten waren, so hätte sich diese Annahme wohl stützen lassen (das Tier starb akut an einer Herzpunktion). Bei vielen *Normaltieren* waren jedoch *starke Veränderungen des Cholesterinspiegels* ohne jeden erkennbaren äußeren Einfluß zu beobachten (Tier 246, Kurve 5; das Tier wurde getötet und zeigte keinerlei pathologischen Befund), so daß sich die Veränderungen im Cholesteringehalt des Serums immunisierter Tiere nicht ohne weiteres auf die Immunisierung beziehen lassen.

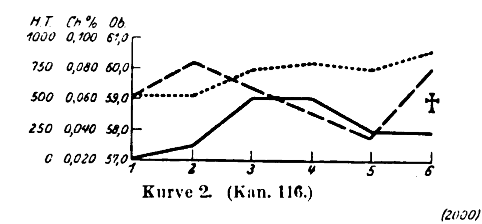
Die Nebennieren der immunisierten Tiere wurden im Frankfurter Pathologischen Institut durch Prof. *Jaffé* untersucht. Es fanden sich bei keinem von ihnen nachweisbare Abweichungen von der Norm im Gehalt der Rinde an doppelbrechender Substanz.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein *Zusammenhang* zwischen der *Hämolysinbildung* des Kaninchens gegen Hammelblut und seinem

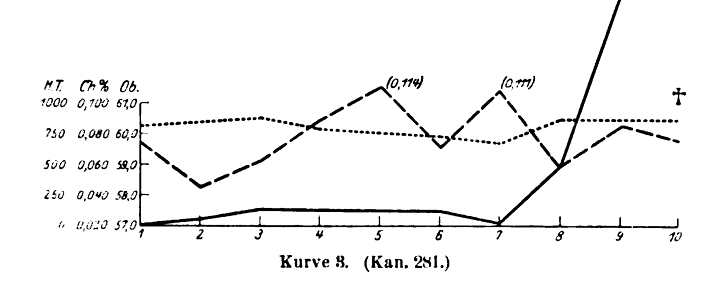
A (Immuntiere)



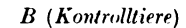
Kurve 1. (Kan. 85.)



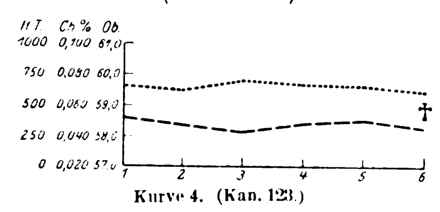
Kurve 2. (Kan. 116.)



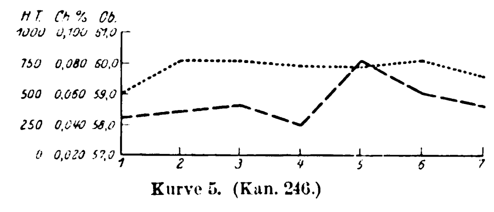
Kurve 3. (Kan. 281.)



B (Kontrolltiere)



Kurve 4. (Kan. 123.)



Kurve 5. (Kan. 246.)

——— **Kurve des hämol. Titers**; – – – – Kurve des Cholesteringehaltes im Serum; ······· Kurve der Tropfenzahl.

Cholesterinstoffwechsel zwar wahrscheinlich ist, daß aber dieser Zusammenhang durch zahlreiche *interferierende Einflüsse* verwischt wird. Diese Einflüsse können *pathologischer* Art sein; wichtig ist, daß *bereits das normale physiologische Verhalten zu Schwankungen des Cholesterinspiegels von großer Intensität führt.* Da wir die verschiedenen in Betracht kommenden Einflüsse bei unserer Unkenntnis über die ausschlaggebenden Faktoren nicht präzis fassen können, *erscheint es nicht angebracht, lediglich aus Bestimmungen des Cholesteringehaltes irgendwelche Rückschlüsse auf den Verlauf eines Immunisierungsvorganges zu machen.*

Literaturverzeichnis.

[1]) *Dietrich, A.*, Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, Nr. 6, S. 169. 1918. — [2]) *Dietrich*, A. und *Kaufmann, E.*, Die Nebennieren unter Einwirkung von Diphtherietoxin und Antitoxin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14**. 1921. — [3]) *Wülfing, M.*, Die Veränderungen der Nebennierenrinde bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, H. 12, S. 239. 1924. — [4]) *Leupold, E.* und *Bogendörfer, L.*, Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, H. 1/2, S. 28. 1922. — [5]) *Wacker, L., Hueck, W.* und *Köhler, O.*, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie **71**, 373. 1913. — [6]) *Clevers, J.* et *Goormaghtigh, M.*, Le rôle du cortex surrénal et de la glande thyroide au cours de la vaccination antivariolique. Bruxelles, Goemaere 1922. — [7]) *Clevers, J.* et *Goormaghtigh, M.*, Le cortex surrénal au cours de la vaccination antidiphtérique et de la toxémie diphtérique. Bulletin de l'académie royale de médecine de Belgique, 1922, Sept. — [8]) *Weltmann*, Das doppelbrechende Lipoid der Nebenniere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913. — [9]) *Landau*, Nebennieren und Fettstoffwechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12. — [10]) *Landau*, Die Nebennierenrinde, Jena 1915. — [11]) *Aschoff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **97**. 1910. — [12]) *Aschoff*, Kriegspathol. Tagung, Berlin 1916. — [13]) *Nicolau, S.*, Action de la cholestérine sur le virus encéphalitique, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**, 1279. 1923. — [14]) *Gabbe, E.*, Über regelmäßige Veränderungen der Lipoidmenge des Blutes nach Injektionen körperfremder Stoffe bei der sogenannten Reiztherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43, S. 1377. — [15]) *Marie, A. C.*, Recherches sur la cholestérinémie. Ann. de l'inst. Pasteur **37**, H. 11, S. 921. 1923. — [16]) *Marie, A. C.*, Recherches sur la cholestérinémie. Ann. de l'inst. Pasteur **38**, 945. 1924. — [17]) *Marie, A.*, Dosage de la cholestérine dans les sérums thérapeutiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 76. 1923. — [18]) *Danysz-Michel* et *Laskownicki, St.*, Variations du taux de cholestérine dans le sang sous l'action de certains antiseptiques et de certains vaccins. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 632. 1924. — [19]) *Garofeano, M.*, et *Dérévici, M.*, Sur l'évolution de la cholestérinémie au cours du choc peptonique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, 153. 1924. — [20]) *Autenrieth, W.* und *Funk, A.*, Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münch. med. Wochenschr 1913, S. 1243.

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité in Berlin. — Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. *Hildebrand*.)

Zur epidemischen Natur der Poliomyelitis anterior: Experimentelle und spontane Übertragung auf Affen und Meerschweinchen.

Von

Dr. **Hugo Picard,**

Assistent der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

Die nachfolgende Veröffentlichung bildet das engere Versuchsergebnis einer Untersuchung über den Heilwert der diathermischen Behandlung von Poliomyelitis anterior.

Über die rein symptomatische Behandlung früherer kann auf die Literatur verwiesen werden. Neuerdings stehen sich zwei Heilwege gegenüber. Ein sero- und chemotherapeutischer (*Landsteiner, Levaditi, Flexner, Clark, Lewis, Thomsen, Leshly, Nobécourt, Darré, Netter, Gendrow, Tourraine, Römer, Crowe* u. a.) auf der einen Seite, ein elektrophysikalischer (*Bordier, Picard*) auf der anderen.

Das mittlerweile an großem klinischen Material bewährte diathermische Verfahren sollte experimentell klargestellt werden, und zwar durch Vergleich der Krankheitsbilder infizierter Affen mit und ohne Heilbehandlung. Dieses Ziel ist aus noch zu besprechenden Gründen nicht erreicht worden; ja es muß sogar als fraglich bezeichnet werden, ob beim Affen überhaupt schlüssige Ergebnisse zu erwarten sind. Statt dessen brachte unser Versuch Einsichten immunisatorischer und epidemiologischer Art. Und bei der Bedeutung, die sie für die Krankheitsbekämpfung gewinnen könnten, soll darüber kurz berichtet werden.

Bezüglich des theoretischen Ausgangspunktes unseres diathermischen Heilverfahrens vergleiche man die früheren Veröffentlichungen[1]). Man erinnere sich insbesondere, daß es uns weniger auf die Behandlung des spezifischen Prozesses in der grauen Substanz des Rückenmarks ankam als auf Beseitigung des mit der Poliomyelitis immer kombinierten Ödems der grauen und weißen Substanz. Die Versuche, über die hier berichtet wird, gaben uns Gelegenheit, diese Frage am Rückenmark der von uns auf experimentellem Weg infizierten poliomyelitischen Affen erneut zu prüfen, und der Befund gab uns recht. Neben der spezifischen Erkrankung der Vorderhörner ging eine starke arterielle, venöse und capilläre Hyperämie und seröse Durchtränkung des *gesamten* Rückenmarksquerschnittes und der Häute

[1]) Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45 und Monatsschr. f. Kinderheilk. 28. 1924.

einher. Diese ödematöse Infiltration fand sich nicht nur in Teilen des Rückenmarks mit ausgesprochener Herderkrankung, sondern ebenso in Gebieten, deren Vorderhörner nicht von dem spezifischen Prozeß befallen waren. Unsere Anschauung, daß der mechanische Druck der entzündlich-ödematösen Infiltrationen von Mark und Häuten auch Ganglien und Nervenfasern sekundär zur Atrophie bringen könne, obschon sie vom Virus selbst nicht unmittelbar zerstört wurden, hat damit ihren pathologisch-anatomischen Beleg empfangen. So läßt sich auch die spontane Rückbildung der Lähmungen als vom Rückgang des schädigenden Ödems bedingt erklären. Das diathermische Heilverfahren soll den Rückgang des Ödems zielbewußt fördern, der resorptionsfördernde diathermische Strom dem im festen Wirbelkanal und seinen Häuten bedrängten Rückenmark durch Druckentlastung Hilfe bringen.

I. Übertragungsversuche auf Affen[1]).

Unsere erste Aufgabe bestand demnach darin, die Krankheit bei Affen zu erzeugen. Der sicherste Weg dafür war die klassische Methode von *Landsteiner* und *Popper*. Durch intracerebrale Injektion von Rückenmark eines an akuter Poliomyelitis gestorbenen Kindes gelang es ihnen (erstmals 1909), die Krankheit auf Affen zu übertragen. Zahlreiche Forscher haben dies seither nicht nur bestätigt, sondern das Ergebnis auch in mehrfacher Richtung erweitert. Es konnte nachgewiesen werden, daß Affen von einer in allem wesentlichen mit der Poliomyelitis des Menschen übereinstimmenden Krankheit angegriffen werden. Wenn man Affen (namentlich Anthropoiden) Aufschwemmungen von Gehirn und Rückenmark eines an akuter Poliomyelitis gestorbenen Menschen intracerebral, intravenös oder intraperitoneal injiziert, erkrankt das Tier nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 9 Tagen in ganz ähnlicher Weise. Neben den für Versuchszwecke recht kostbaren anthropoiden Affen erwiesen sich die Macacusarten für die experimentelle Infektion sehr empfänglich.

Als Versuchsmaterial dienten uns 8 Macacaffen, 4 Rhesus- und 4 Cynocephalusaffen.

Die größten Schwierigkeiten bereitete die Beschaffung von poliomyelitischem Virus; auf Umfragen in pathologischen, hygienischen und bakteriologischen Instituten war weder poliomyelitisches Rückenmark noch Virus erhältlich. Im Besitz des wertvollen Versuchsmaterials entschlossen wir uns — nachdem reichlich Wartezeit verstrichen war —, einen anderen Weg der Übertragung zu versuchen.

a) Da nämlich das Virus nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in den Vertebralganglien (*Flexner* und *Clark*) nachgewiesen war, muß angenommen werden, daß es auch im *Lumbalpunktat* vorhanden ist. Ein Übertragungsversuch mit Lumbalpunktat bot zumindest

[1]) Der materiellen Unterstützung der Nothilfe der Deutschen Wissenschaft verdanke ich wesentlich die Durchführung der vorliegenden experimentellen Untersuchungen.

Aussicht auf einen positiven Ausfall. War es doch *Doerr* und *Schnabel* bei einer der Poliomyelitis in manchem verwandten Erkrankung des Zentralnervensystems, nämlich der *Encephalitis epidemica* (*lethargica*), gelungen, bei subduraler Verimpfung eines Lumbalpunktates auf Kaninchen die Krankheit zu übertragen.

b) Als weitere Bezugsquelle des Virus kam das Sekret aus *Nase*, *Mund* und *Rachen* frisch Erkrankter in Betracht. Zwar haben die meisten Forscher (*Leiner*, *von Wiesner*, *Römer*, *Landsteiner* und *Levaditi*, *Flexner*, *Gins*, *Anderson*, *Rosenau*, *Sheppard*, *Amoss*) das Virus vergeblich in diesen Sekreten gesucht, dagegen meinen *Kling*, *Wernstedt* und *Pettersson* sehr oft Virus in dem Spülwasser von Mund, Nase und Rachen lebender Patienten nachgewiesen zu haben. Unter 26 Poliomyelitispatienten fanden die letzterwähnten Untersucher 8, deren Waschwasser typische Poliomyelitis bei Affen hervorrief.

Auf dieser Grundlage bauten sich unsere Übertragungsversuche folgendermaßen auf:

In der *ersten Versuchsreihe* (April 1924) verwandten wir Lumbalpunktat von Kindern, die an frischer Poliomyelitis erkrankt waren. Das *Lumbalpunktat*, das zur Anreicherung der darin vermuteten Keime durch eine elektrische Zentrifuge geschickt wurde, injizierten wir 4 Tieren intracerebral (subdural) jeweils 0,2 ccm.

Zwei weiteren Tieren injizierten wir je 1 ccm intralumbal. Die einzelnen Punktate entstammten verschiedenen frischen Fällen und wurden jeweils sofort übertragen.

Erfolg: Es konnten von uns innerhalb der Inkubationsfrist keine charakteristischen Lähmungen beobachtet werden. Bei einem Tier trat eine atypische Erkrankung ein, die tödlich verlief, ohne daß die charakteristischen klinischen Lähmungserscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen im Rückenmark nachgewiesen werden konnten.

Bei den übrigen Tieren zeigte sich nach 8—10 Tagen starke motorische Unruhe, Zittern und mangelnde Freßlust; dazu kamen ganz passagere Lähmungen, die aber nicht recht greifbar waren und nach wenigen Tagen verschwanden. Man gewahrte etwa, wie ein Tier vorübergehend ein Bein nachschleppte oder ein anderes beim Springen von der Stange glitt. Die Lähmungsbilder traten ausschließlich an den hinteren Extremitäten auf, dabei so schwankend und flüchtig, daß sie nach wenigen Tagen schon nicht mehr konstatierbar waren.

Nach Ablauf eines Monats machten wir in einer *zweiten Versuchsreihe* (Mai 1924) Übertragungsversuche mit *Spülflüssigkeit aus Nase und Mund* von frisch erkrankten Kindern, die vorher durch Berkefeldfilter geschickt und zentrifugiert worden war.

Von dieser Spülflüssigkeit injizierten wir 3 Affen je 0,2 ccm intracerebral und einem Tier 0,5 ccm intralumbal.

Erfolg: Auch diesmal bei 2 Tieren dieselben passageren, uncharakteristischen Lähmungsbilder mit motorischer Unruhe, wiederum ohne daß es zum Ausbruch von eigentlichen Lähmungen kam.

c) In einer *dritten Versuchsreihe* (Juni 1924) wurde das Zentrifugat der Spülflüssigkeit 2 Tieren auf die Nasenschleimhaut nach vorheriger Scarifizierung eingerieben. Waren doch nach dieser Einreibung des Virus von *Flexner*, *Lewis*, *Levaditi*, *Landsteiner* u. a. positive Übertragungen beobachtet worden.

Erfolg: In unserer Versuchsreihe kam es zu keinerlei pathologisch erkennbaren Erscheinungen.

d) Nach diesem wenig befriedigenden Ergebnis wandten wir uns mit der Bitte um poliomyelitisches Virus an das Rockefeller-Institut in New York. Herr Prof. *Flexner* hatte die große Liebenswürdigkeit, uns poliomyelitisches Rückenmark von Affen zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm auch hier meinen angelegentlichsten Dank abstatten möchte.

In einer *vierten Versuchsreihe* injizierten wir von dem New Yorker Virus nach den Weisungen von Prof. *Flexner* 6 Affen je 1 ccm intracerebral (13. November 1924).

Am 8. Tag post infectionem (21. XI. 1924) erkrankten 2 Affen unter schwersten Lähmungserscheinungen. Es bestand bei beiden Tieren völlige schlaffe Lähmung aller Extremitäten und der gesamten Körpermuskulatur; nur die Muskeln des Kopfes waren frei geblieben.

Das eine Tier kam unter Erscheinungen von Atemlähmung am 3. Tag nach Ausbruch der Erkrankung ad exitum (24. XI. 1924).

Die mikroskopische Analyse (die ich dem freundlichen Interesse von Herrn Privatdozenten Dr. *Creutzfeldt* verdanke) dieses im frischen Erkrankungsstadium gestorbenen Affen war folgende:

Affe 1 (Macacus Rhesus): Am Rückenmark findet man Plasmazellen- und Lymphocyteninfiltrate in den Meningen und den Gefäßwänden. Die gliöse Grundsubstanz zeigt eine starke Erweiterung ihrer Maschen. Um die Gefäße sind infolge der Abreißung der Glia mächtige Hohlräume entstanden, *die Folgen einer starken ödematösen Durchtränkung des Gewebes*. Die Vorderhornzellen sind in typischer Form erkrankt, zum großen Teil schon zugrunde gegangen. Neuronophagische Gliazellenhaufen zeigen die Lage mancher Zellen an. Außerdem sieht man Zellschatten, die nur als ganz schwach angefärbte struktur- und kernlose Silhouetten erkennbar sind. Diffus sieht man eine Gliavermehrung.

Anmerkung: Herr Privatdozent Dr. *Creutzfeldt* wird in der anschließenden Arbeit über die neurohistologischen Befunde ausführlich berichten.

Das überlebende vollständig gelähmte Tier wurde dem Diathermieheilverfahren zugeführt, worüber im nächsten Abschnitt.

Bei den übrigen 4 Tieren zeigten sich — auch innerhalb der längst beobachteten Inkubationsdauer von 42 Tagen — keine Lähmungserscheinungen.

Die Tatsache, daß die übrigen 4 Tiere sich gegenüber der Infektion refraktär verhielten, erschien angesichts des höchst virulenten Virusmaterials zumindest sehr auffällig. Waren doch die beiden anderen Tiere prompt am 8. Tag post infektionem erkrankt. Auf die Spur einer Erklärung dieses Geheimnisses führt der Umstand, daß diese beiden Tiere auch bei den früheren Übertragungsversuchen keinerlei passagere Lähmungserscheinungen geboten hatten, wie sie in der Versuchsreihe 1 und 2 geschildert wurden. Dadurch drängt die Frage sich geradezu auf, ob wir es bei den 4 lähmungsfrei gebliebenen Tieren nicht mit einer *aktiven Immunisierung* zu tun haben.

Klinische Erfahrungen am Menschen sprechen ja dafür, daß eine überstandene Poliomyelitis dauernde Immunität ergibt. Hat man doch auch den recht refraktären Zustand Erwachsener gegen Infektion mit möglicherweise früher überstandener abortiver oder gar nicht klinisch wahrnehmbarer Erkrankung in Verbindung gebracht. Auch die Tatsache, daß eine Gegend, die während einer Epidemie von Poliomyelitis schwer heimgesucht wurde, in den folgenden Jahren nur wenig Erkrankungen aufzuweisen hat, wurde als Ausfluß einer aktiv erworbenen Immunität der betreffenden Bewohner erklärt. Sie würde Infektionen voraussetzen, die entweder nur abortive Krankheitssymptome ergaben oder sich gar nicht klinisch manifestierten.

Den direkten Beweis für die Existenz der aktiven Immunisierung lieferte jedoch erst der experimentelle Weg. Nicht nur Affen, die eine klinisch manifestierte Infektion überstanden haben, können aufs neue nicht mehr infiziert werden; auch nach abortiven Erkrankungen haben *Flexner* und *Lewis* bei Affen sichere Immunität beobachtet.

Das refraktäre Verhalten gegenüber dem — wie wir sehen werden — „sehr virulenten" Impfmaterial erklärt sich somit durch *aktive Immunität*, erworben in früherer abortiver Erkrankung.

II. Therapeutische Diathermieversuche am Affen.

Für das Studium der therapeutischen Diathermiewirkung verblieb demnach nur ein Tier. Wie bereits erwähnt, bestand bei ihm eine komplette, schlaffe Lähmung sämtlicher Extremitäten, der Rücken- und Bauchmuskulatur. Nur die Kopfmuskeln waren frei geblieben; die Sensibilität war völlig intakt.

Der Beginn der Behandlung richtete sich nach der Entfieberung des Tieres. Wir begannen am 8. Tage nach Eintritt der Lähmung.

Da es sich bei dem schwerst gelähmten Affen um eine diffuse Erkrankung des gesamten Rückenmarks handelte, kam nur die longitudinale Durchwärmung des Rückenmarks in Betracht. Um dies zu erreichen, wurde eine Elektrode über der Lendenwirbelsäule, die zweite über der Halswirbelsäule angelegt.

Hauptgefahr bei der Diathermieapplikation bildete die Verbrennung. Um sie zu vermeiden, mußten die Elektroden vor allem sicher und gleichmäßig der Haut anliegen. Zu diesem Zweck wurden die betreffen-

den Hautstellen haarfrei gemacht, außerdem die Bleiplatten mit Kochsalzkompressen, die den elektrischen Strom leiten, umwickelt.

Die Dosierung wurde am eigenen Körper vorher sorgfältig ausprobiert.

Die Diathermiebehandlung geschah täglich 15 Minuten. Aber trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen mußte die Behandlung am 17. Tage abgebrochen werden, da es zu Schädigungen an der Applikationsstelle gekommen war. Die den Elektroden anliegende Haut war zwar völlig intakt geblieben, unter derselben zeigten sich aber kissenartige Schwellungen, die sich als Hämatome herausstellten. Erst nach Absetzen der Diathermiebehandlung brach die bisher intakte Haut durch, und es zeigte sich, daß es zu Verbrennungen der Fascie und des Periost über der Wirbelsäule gekommen war, die sich langsam abstießen.



Abb. 1.

Derartige Verbrennungen bei intakter Haut wurden am Menschen (der ja freilich in der Lage ist, jede Überdosierung durch Schmerzäußerung anzugeben) nie beobachtet. Bei dem stark abgemagerten Tier erklärt sie sich wohl, wie folgt: Bei einer Dosierung, die von der Haut noch anstandslos vertragen wird, kam es in Ermangelung von Unterhautfettgewebe zu einer besonderen Stromdichte über der Wirbelsäule und daher zu einer Verbrennungsschädigung des Periosts und der Fascie.

So sahen wir uns der peinlichen Notwendigkeit gegenüber, bei dem einzigen, mühsam erhaltenen Versuchstier die Behandlung absetzen zu müssen; unsere ursprünglich gehegte Absicht mußte vertagt werden.

In therapeutischer Hinsicht ergab sich, daß das vorher völlig gelähmte Tier nach 10 Behandlungstagen den Schwanz aktiv bewegen konnte, mit dem linken Vorderarm Fliegen abzuwehren versuchte, mit dem rechten Vorderarm auf sensiblen Reiz andeutungsweise Bewegungen vollführte. Ob diese geringen Restitutionsvorgänge der Diathermiewirkung zuzuschreiben sind, mußte von vornherein dahingestellt bleiben.

In der Literatur ist zwar, soweit sie mir zugänglich war, nichts über spontane Restitutionsvorgänge an poliomyelitischen Affen bekannt. Immerhin mußte nach den klinischen Erfahrungen am Menschen damit

gerechnet werden. Eine persönliche Anfrage bei Herrn Prof. *Flexner* in New York brachte Aufschluß. Prof. *Flexner* teilte mir nämlich mit, daß unter gelähmten Affen, die sich von der experimentellen Infektion erholen, eine überraschende Zahl Restitutionsvorgänge aufweist.

Angesichts dieser mir bisher unbekannten Erscheinung war es aussichtslos, die primäre Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen weiter zu verfolgen, so daß ich in der Folge von Diathermieversuchen an poliomyelitischen Affen Abstand nahm.

Bei dem gelähmten Affen stellten sich im weiteren Verlauf neben extremer Atrophie der gesamten Körpermuskulatur nicht nur Contracturen der Extremitäten, sondern auch der gesamten Rükkenmuskulatur ein, wie es auf den beiden Abbildungen deutlich zum Ausdruck kommt.



Abb. 2.

Die Nahrung mußte dem völlig hilflosen Tier mit der Flasche zugeführt und die Fütterung gereicht werden. Unter zunehmendem Marasmus kam es 71 Tage nach Ausbruch der Krankheit ad exitum (31. I. 1925).

Der mikroskopische Befund von Affe Nr. 2 ergab nach der freundlichen Beurteilung von Herrn Privatdozenten Dr. *Creutzfeldt* folgendes: Einige Infiltrate der Gefäßwände und Verödung der Vorderhörner beherrschen das Bild. Hier und da findet man typische Neuronophagie und Zellschatten. Am Gliafaserpräparat erkennt man die gliöse Vernarbung der grauen Substanz. Starke fettige Degeneration der Markscheiden, besonders in den Vorder- und Seitensträngen.

III. Spontane und experimentelle Übertragung der Poliomyelitis auf Meerschweinchen.

So wenig befriedigend und enttäuschend die mühsamen Versuche am Affen ausgefallen waren, so bemerkenswert erschien mir eine unbeabsichtigte Feststellung: das spontane Auftreten von Poliomyelitis bei Meerschweinchen, die in demselben Raum sich befanden.

Die Hilfslosigkeit des gelähmten Affen machte seine besondere Unterbringung und Wartung notwendig. Zu diesem Zweck wurde er in einen mit Holzwolle gefüllten Korb gelegt, der auf einem Meerschweinchenkäfig stand. Mit den Meerschweinchen war bisher nicht experimentiert worden.

Dabei ereignete es sich, daß in kurzen Zeitabständen 3 Meerschweinchen mit Lähmung der hinteren Extremitäten erkrankten und 1 resp. 2 Tage später verendeten (17. und 19. I. 1925).

Die Tiere wurden jeweils obduziert, ohne daß sich sofort die Todesursache feststellen ließ. Erst beim 3. Tier (23. I. 1925) wurde ich des der Poliomyelitis völlig ähnelnden Symptombildes gewahr. Es bestand eine schlaffe, rein motorische Lähmung der hinteren Extremitäten und der Rückenmuskulatur.

Die Lähmungserscheinungen ließen im Zusammenhang mit den äußeren günstigen Übertragungsmöglichkeiten kaum einen Zweifel: hier hatte eine spontane Übertragung von dem poliomyelitischen Affen stattgefunden.

(*Anmerkung*: Es soll hier zur Charakterisierung des Virulenzgrades nicht verschwiegen werden, daß eine gleichzeitig auftretende, fieberhafte Erkrankung bei dem Tierpfleger mit Erbrechen und Durchfällen mich in größte Unruhe versetzt hat. Nach einigen Tagen war er glücklicherweise wiederhergestellt, doch konnte ich mich nicht der verantwortungsvollsten Sorge erwehren, daß auch er eine abortive Form der Poliomyelitis durchgemacht hatte, wie sie klinisch vielfach beschrieben und klargelegt ist.)

Gleichwohl sollte das Experiment Gewißheit schaffen! Nach Verenden des Tieres wurde das Rückenmark steril entnommen und eine Kochsalzemulsion hergestellt; von dieser wurde 6 Meerschweinchen intraperitoneal je 1 ccm injiziert.

Von den sechs infizierten Meerschweinchen verendete am 3. Tag eins; doch ohne Lähmungserscheinung. Genauere Besichtigung erwies eine Bißverletzung als wahrscheinliche Todesursache.

Am 5. Tage (28. I. 1925) jedoch trat bei einem jungen Meerschweinchen ganz dieselbe schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten auf, wie wir es früher bei den drei spontan gelähmten Tieren beobachtet hatten. Einen Tag später verendete es (29. I. 1925).

Die Sektion zeigte keinerlei Veränderungen der Organe als Todesursache. Das Rückenmark war makroskopisch stark geschwollen. Der mikroskopische Befund bestätigte die klinische Beobachtung in vollem Umfang. Der freundlichen Untersuchung von Herrn Privatdozenten Dr. *Creutzfeldt* verdanke ich folgenden Befund: Nur geringe Infiltration der Gefäße, hier und da Blutungen in den Vorderhörnern, keine wesentliche Quellung des Grundgewebes. Schwere Verflüssigungsprozesse

in den Nervenzellen (Vakuolisierung, Abblassung, Quellung), vor allen Dingen in den motorischen Elementen der Vorderhörner. Die neuronophagische Gliareaktion ist verhältnismäßig gering, doch sieht man hier und da schon gliöse Symplasmen um erkrankte Nervenzellen.

Die Tatsache der spontanen und experimentellen Übertragung der Poliomyelitis auf Meerschweinchen ist bisher kaum bekannt.

Zwar haben die Untersuchungen von *Krause* und *Meinicke* dargetan, daß auch *Kaninchen* für die experimentelle Infektion empfänglich sind. (*Anmerkung*: Die Übertragung der Krankheit gelingt übrigens beim Kaninchen nicht mit derartiger Regelmäßigkeit und unter Eintritt eines so typischen Krankheitsbildes und Sektionsbefundes wie beim Affen.)

Bezüglich der Übertragung auf *Meerschweinchen* konnte ich aber bei Durchsicht der Literatur nur *eine* Beobachtung von amerikanischer Seite finden, die sich freilich mit der unsrigen überraschend deckt. *Neustädter* berichtet nämlich über spontane Infektion von Meerschweinchen in einem Käfig, der sich neben einem an Poliomyelitis leidenden Affen befand. Die Weiterimpfung auf andere Meerschweinchen gelang *Neustädter* auf nasalem Wege. Auch die von *Neustädter* erhobenen mikroskopischen Befunde ähneln den unsrigen fast völlig.

Inwieweit die von *Neustädter* und mir beobachtete spontane und experimentell erzeugte Übertragung der Poliomyelitis auf Meerschweinchen sich mit der von *Römer* beschriebenen *Meerschweinchenlähme*, die klinisch dem Symptomenbild der Poliomyelitis außerordentlich nahe kommen soll, deckt, kann hier nicht entschieden sein.

Nach unseren Untersuchungen ist kein Zweifel, daß eine spontane Übertragung auf Meerschweinchen stattfindet, die sich im Tierexperiment weiterimpfen läßt.

Es liegt mir fern, aus diesem kleinen Beobachtungsmaterial weitgehende Schlüsse zu ziehen; ich darf es kompetenterer Seite überlassen, die unbeabsichtigte Übertragung auf Meerschweinchen exakt nachzuprüfen und im Experiment in größerer Versuchsreihe klarzustellen.

Zusammenfassung.

1. Die intracerebrale und intralumbale Injektion von Lumbalpunktat von an frischer Poliomyelitis erkrankten Kindern führt zu passageren, resp. abortiven Lähmungen bei Affen.

2. Die intracerebrale Injektion von virulentem Affenrückenmark führt zu schweren poliomyelitischen Lähmungen.

3. Die abortive Erkrankung bei Affen führt mit größter Wahrscheinlichkeit zu *aktiven Immunisierungsvorgängen.*

4. Das Rückenmark des an frischer Poliomyelitis verendeten Affen zeigt histologisch neben ausgebildeter Poliomyelitis in ihrer charak-

teristischen Form mächtige Hohlräume als *Ausdruck einer starken ödematösen Durchtränkung des Gewebes.*

5. Die beabsichtigte Durchführung des Diathermieheilverfahrens am poliomyelitischen Affen ist an technischen Schwierigkeiten gescheitert und verspricht aus pathologischen Gründen (weitgehende spontane Restitution) keine schlüssigen Ergebnisse.

6. Das Rückenmark des an Spätpoliomyelitis eingegangenen Affen gleicht histologisch dem vom Menschen bekannten Bilde und zeigt das Vernarbungsstadium mit Rückbildung der entzündlichen Veränderungen.

7. Es konnte eine *spontane* Übertragung der Poliomyelitis auf 3 Meerschweinchen beobachtet werden.

8. Die Meerschweinchenpoliomyelitis konnte auf *experimentellem* Wege weitergeimpft werden.

9. Die Meerschweinchenpoliomyelitis ähnelt histologisch der menschlichen und Affenpoliomyelitis; sie zeigt analoge Veränderungen des Rückenmarks.

Literaturverzeichnis.

Bordier, Rev. méd. française. Janvier 1921; Diathermie und Diathermotherapie. Paris: Baillère et fils 1922. — *Doerr* und *Schnabel,* Das Virus des Herpes febrilis und seine Beziehungen zum Virus der Encephalitis epidemica (lethargica). 1. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **94**, H. 1; 2. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20; 3. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 24. — *Flexner,* Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 249. — *Flexner* und *Amoss,* Journ. of exp. med. **31**. 1924; 1924, S. 625. — *Flexner* und *Lewis,* Journ. of. the Americ. med. assoc. 1909 und 1910; Wien. med. Wochenschr. 1910. — *Kling, Warnstedt* und *Pettersson,* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **12**. **14**, **16**, **17**. 1912. — *Kolle* und *Hetsch,* Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 6. Aufl. 1922. — *Krause* und *Meinicke,* Dtsch. med. Wochenschr. 1909 und 1910. — *Landsteiner,* In Kolle-Wassermann, Handbuch der pathologischen Mikroorganismen. 2. Aufl. 1913. — *Landsteiner* und *Popper,* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **2**. 1909. — *Leiner* und *Wiesner,* Wien. med. Wochenschr. 1910. — *Levaditi* und *Landsteiner,* Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris 1910. — *Neustädter,* Journ. of the Americ. med. assoc. **60** Nr. 13. 1913. — *Picard, Hugo,* Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45; Monatsschr. f. Kinderheilk. **28**. 1924. — *Römer,* Münch. med. Wochenschr. 1909 und 1910.— *Rosenow,* Journ. of the Americ. med. assoc. **71**. 1918. — *Rosenow, Sheppard, Amoss,* Boston med. journ. **164**. 1911. — *Thomsen,* Communication de l'Institut sérothérapeutique de l'état. Danois 1915. — *Wernstedt,* Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 12; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **25** und **26**.

(Aus dem Statens-Serum-Institut Kopenhagen. — Direktor: Dr. *Th. Madsen.*)

Versuche über Thermoresistenz. Thermoresistenz in verschiedenen Nährböden. Thermoresistenz von Kulturen verschiedenen Alters.

(Hauptsächlich nach Versuchen an Paratyphusstämmen.)

Von

Søren L. Ørskov.

Mit 1 Textabbildung.

Über die Thermoresistenz der gewöhnlichen pathogenen Bakterien sind viele Versuche angestellt worden, da die Frage von großer Bedeutung ist. Daß die Versuche so zahlreich sind, ist sicherlich dem Umstand zuzuschreiben, daß die gestellte Aufgabe nicht so leicht ist, wie man glauben könnte, und die erhaltenen Resultate sind ja auch außerordentlich verschieden.

Wenn man die Thermoresistenz von Bakterien untersuchen will, so unterwirft man sie eine gewisse Zeitlang dem Aufenthalt in einer bestimmten Temperatur in ein oder dem anderen Medium und gibt ihnen alsdann die besten Lebensbedingungen, um zu sehen, ob sie die Erhitzung vertragen haben.

Gleichmäßige Temperatur. Schwierigkeiten kann es verursachen, die Bakterien nur ein und derselben Temperatur auszusetzen. Bei vielen der zur Pasteurisierung der Milch in der Praxis angewandten Methoden erreicht man dieses nicht, und im Laboratorium ist es notwendig, wenn man z. B. mit Schwankungen unter $^{1}/_{5}{}^{\circ}$ arbeiten will, Wasserbäder mit Regulator und Umrührer anzuwenden.

Forster hat nachgewiesen, daß man sehr leicht ein falsches Resultat bekommt, wenn einige der Bakterien so hoch oben an der Glaswand hängenbleiben, daß sie sich während der Erhitzung über der Wasseroberfläche befinden. Er entgeht diesem Umstand, indem er die Bakterien vorsichtig zusetzt, die Gläser nicht schüttelt und sie tief in das Wasserbad hineinstellt. Er versieht gleichzeitig die Röhrchen mit Korkstopfen, damit die Temperatur in ihnen so gleichmäßig wie möglich ist.

Theobald Smith machte die Beobachtung, daß die Tuberkelbacillen in der Haut der Milch, die sich bildet, wenn sie in offenem Behälter erwärmt wird, eine bedeutend größere Resistenz haben als die übrigen Bakterien. Nach seinen eigenen Mitteilungen und denjenigen der Autoren, die ihn zitiert haben, kommt man zu

dem Resultat, daß sie nicht der gleichen Temperatur wie die übrigen Bakterien im Röhrchen ausgesetzt werden. Der Hautbildung entgeht man, wenn man die Röhrchen schließt.

Die Resistenz der eingetrockneten Bakterien. Indessen ist ein anderer Faktor, den ich von 2 Autoren nachgewiesen gefunden habe, von mindestens ebenso großer Bedeutung wie die gleichmäßige Temperatur: das Eintrocknen der Bakterien.

Duclaux bespricht 1898, daß das Eintrocknen Bedeutung für die Resistenzversuche haben kann, und *Schwellengroebel* zeigt die größere Resistenz der Bakterien in dem Ring der eingetrockneten Milch, der sich bildet, wenn man sie stehen läßt. Ferner sagt er, daß die Bakterien im Milchring deshalb die starke Erhitzung vertragen können, weil sie trockner Wärme ausgesetzt sind, so daß man also in Wirklichkeit die Thermoresistenz eingetrockneter Bakterien untersucht.

Es ist eigentlich schwer zu verstehen, daß sich nicht mehr Autoren mit diesen wohlbekannten Verhältnissen beschäftigt haben, daß die eingetrockneten Bakterien bei Thermoresistenzversuchen in vitro sehr thermoresistent sind. Der Grund hierfür ist vielleicht der, daß man sich schlecht denken kann, daß die Bakterien so schnell unter der Erhitzung eintrocknen können und dadurch mehr thermoresistent werden.

Bei vielen Versuchen, die nach *Smiths* und *Forsters* Vorschriften ausgeführt wurden, hat man vermieden, daß eingetrocknete Bacillen eine Rolle spielten, da ja Verschließen und Untertauchen der Röhrchen die Verdampfung verhindern.

Selbst wenn man Forscher findet, die ihre Versuche so angestellt haben, daß sie die Versuchsfehler, die in der Verdampfung und Eintrocknung liegen, umgingen, sieht man doch ständig Versuche, aus deren Resultaten hervorgeht, daß man die Thermoresistenz der eingetrockneten Bakterien untersucht hat.

Die Bedeutung der Verdampfung ist so groß, daß man die angewandten Methoden beinahe nach der Rolle gruppieren kann, die die Verdampfung spielt.

Zunächst existieren eine Reihe von Bakterienversuchen, zu denen geschlossene Behälter benutzt wurden, die man ganz unter Wasser tauchte. Derartige Versuche wurden ausgeführt von *Bernhard Bang*, *Sternberg*, *van Geuns*, *Krumwiede* und *Carey Noble* und *Campbell Brown*. Bei diesen Versuchen ist die Verdampfung ausgeschlossen.

Zu einer anderen Gruppe gehören die Versuche von *Forster*, *Kolle*, *Patzschke*, *Riesenau*, *Barthel* und *Stenström* und einige von *van Geuns* Versuchen. Die Versuchsresultate zeigen, daß die Verdampfung auch hier keine Rolle gespielt hat.

Forsters Versuche stehen der ersten Gruppe sehr nahe, in dem die Röhrchen tief im Wasser stehen und mit Korkstopfen versehen sind.

Kolle erhitzte die Milch in großen offenen Kolben und pipettierte die Proben während der Erhitzung ab. (Die Möglichkeit, daß die eingetrockneten Bakterien von der Kolbenwand gelöst und abpipettiert wurden, ist natürlich nicht groß.)

Bei *Ayers* und *Johnsons* Versuch hat man auf Grund der stark schwankenden Resultate den Verdacht, daß die Verdampfung hierfür von Bedeutung ist.

Schließlich kommen wir zu den Arbeiten, bei denen man einen wohlbegründeten Verdacht haben muß, daß die Verdampfung und Eintrocknung eine entscheidende Rolle für die erzielten Resultate gespielt hat, da die gefundene Thermoresistenz außerordentlich groß ist.

Hierher gehören die Versuche von *Fisher*, *Trautwein*, *Gaffky* und *Paak*, *Twiss* u. a. Die genaue Versuchsmethode ist in diesen Arbeiten im allgemeinen ziemlich mangelhaft angegeben.

Edith Twiss beweist, ohne es selbst zu wissen, die Bedeutung der Verdampfung. Indem sie die Proben unter Erhitzung abpipettiert, findet sie nur eine kleine Resistenz im Gegensatz dazu, wenn man die Reagensgläser, in denen die Milch erwärmt wurde, in den Thermostaten stellt. Bei letzterer Methode bekommen die Bakterien an der Glaswand gerade Gelegenheit, sich zu entwickeln (siehe eigene Versuche).

Mir selbst fiel die Bedeutung der Verdampfung auf, als ich sah, daß sich bereits nach ein paar Minuten Erhitzung der Milch bis auf 60° im Reagensglas ein feiner Ring von eingetrockneter Milch gleich an der Oberfläche bildete.

Methode.

Zu meiner Verfügung standen 2 gut isolierte zylindrische Wasserbäder, 25 und 30 cm hoch und mit einem Diameter von 24 cm. Die Bäder wurden durch Gasbrenner erwärmt und diese durch Quecksilbertoluolregulator reguliert. Um die Bäder vor Wärmeverlust während der Verdampfung zu schützen, wurden sie mit einer Ölschicht versehen. Um an allen Stellen im Bade die gleiche Temperatur zu erzielen, wurde in jedem Bade ein Flügel angebracht und dieser von einem elektrischen Motor in die Runde getrieben. Zur Messung der Temperatur wurde ein geeichter Thermometer benutzt, der durch Bestimmung des Gefrierpunktes vor und nach den Versuchen kontrolliert wurde.

Bei meinen ersten Versuchen benutzte ich Reagensgläser, die gründlichst gereinigt und gespült waren. Sie hatten eine Länge von 15 cm, einen äußeren Diameter von 15 mm, und ihre Wand war 1 mm dick. Zu diesen Reagensgläsern ließ ich Stative anfertigen, die im Wasserbad auf und ab bewegt werden konnten.

Die Thermoresistenz der eingetrockneten Bakterien. Meine ersten Versuche gingen darauf hinaus, zu zeigen, welche Bedeutung die Möglichkeit der Verdampfung und der darauffolgenden Eintrocknung der Bakterien bei Thermoresistenzversuchen hat.

Ich benutzte Kuhmilch, die an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $^1/_4$ Stunde gekocht worden war. Eine Reihe von Reagensgläsern wurde halb mit Milch gefüllt, der Bakterienkultur von Paratyphus zugesetzt war. Diese Reagensgläser wurden in der Flamme bis zur Milchoberfläche erhitzt und darauf so tief in das Wasserbad hineingesetzt, daß sich nur 1 cm derselben über der Ölschicht befand. Die Milch im Kontrollglas brauchte 4 Minuten, um die Temperatur des Bades anzunehmen. Nach 5 Minuten wurde das erste Röhrchen herausgenommen und in kaltes Wasser gestellt (ca. 12°), nach 6 Minuten das zweite usw.

Eine zweite Reihe von Röhrchen wurde halb mit Milch gefüllt in das Wasserbad gestellt, bis die Milch die Temperatur des Bades angenommen hatte. Darauf wurden jedem Röhrchen 4 Tropfen der gleichen Bouillonkultur zugesetzt, die Röhrchen mit Gummistopfen versehen und so tief in das Wasserbad versenkt, daß sie ganz von Wasser umspült waren. Nach 1 Minute wurde das erste Röhrchen

herausgenommen und in kaltes Wasser gestellt, nach 2 Minuten das nächste usw. Alle Röhrchen wurden darauf für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt, und alsdann wurde von jedem auf eine Agarplatte ausgesät.

Erhitzungszeit der offenen Röhrchen, in Minuten angegeben .	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Erhitzungszeit der untergetauchten Röhrchen, in Minuten angegeben						1	2	3	4	5	6
						+	+	0	0	0	0

+ bedeutet Wachstum von Paratyphus; 0 bedeutet kein Wachstum.

Der Unterschied war ganz deutlich. Die Frage war hiernach: Wie groß ist die Thermoresistenz der eingetrockneten Bakterien? Ich schmierte die Kuppe einer Reihe von Reagensgläsern mit Paratyphusbouillonkultur aus, stellte sie so tief in das Wasserbad, daß sie die Ölschicht um 1 cm überragten, und nahm alle 5 Min. je ein Glas heraus und stellte es in kaltes Wasser. Nach der Erhitzung gab ich Bouillon in die Reagensgläser und stellte sie alsdann für 4 Tage in den 37°-Brutschrank.

Temperatur 63°.

Erhitzungszeit der Röhrchen, in Min. angegeben	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+

In eine zweite Reihe von Reagensgläsern schmierte ich statt Bouillonkultur Milch, in der Paratyphusbacillen von der Agarplatte aufgeschwemmt waren. Im übrigen war die Methode die gleiche wie bei den vorhergehenden Versuchen.

Temperatur 63°.

Erhitzungszeit der offenen Röhrchen, in Minuten angegeben .	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Bei einem späteren Versuch, zu dem Bouillonkulturen von Paratyphus benutzt wurden und dessen Methode im übrigen die gleiche war wie vorher, wurden die offenen Röhrchen stundenlang erhitzt.

Temperatur 63°.

Erhitzungszeit der offenen Röhrchen, in Stunden angegeben	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Schwellengroebel hat, wie erwähnt, im Jahre 1904 einige Versuche angestellt, in denen er nachweist, daß die Bakterien in den eingetrockneten Milchproteinen widerstandsfähiger sind als die übrigen Milchbakterien.

Die Thermoresistenz der Paratyphusbacillen in den eingetrockneten Milchproteinen. Unabhängig von diesem Versuch, aber doch zu seiner Erweiterung, machte ich folgende Versuche:

In eine Reihe Reagensgläser wurden ca. 2 ccm Milch pipettiert, die mit Paratyphuskultur versetzt war. Hierauf wurden sie für $1^1/_2$ Stunden in ein 48°-Wasserbad gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit hatte sich ein $1^1/_2$ mm breiter Rand von eingetrockneten Proteinen über der Milch gebildet. Die Reagensgläser wurden alsdann bis etwas über den Rand in der Flamme erhitzt und darauf so tief in das Wasserbad gestellt, daß nur der oberste Rand des Glases die Ölschicht überragte. Nach 4 Minuten wurden die Reagensgläser mit Gummistopfen versehen und ganz im Bade untergetaucht.

Der Milchrand wurde somit feuchter Wärme ausgesetzt. Nach 10 Minuten wurde das erste Röhrchen herausgenommen und in kaltes Wasser gestellt usw.

Nach der Erhitzung wurden die Reagensgläser halb mit Bouillon aufgefüllt und für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt.

Hierauf wurde auf Agarplatten ausgesät.

Temperatur 63°.

Erhitzungszeit der Röhrchen, in Minuten angegeben	10	15	20	25	30	35	40	45	50
	+	+	+	+	+	+	+	+	0

Da die Eintrocknung der Milch nicht allein dann stattfindet, wenn sie einige Zeit vor dem Pasteurisieren in Flaschen steht, sondern auch während des Pasteurisierens, indem eine Verdampfung der Milch von wärmeren zu kälteren Teilen der Flasche eintritt, ist dieses sicher eine Tatsache, auf die man sein Augenmerk richten soll. Die Bakterien in der eingetrockneten Bouillonkultur sind nicht auf entsprechende Weise geschützt.

Die Thermoresistenz von Paratyphusstämmen auf verschiedenen Nährböden. Die Bedeutung des Alters und der Konzentration der Bakterien.

Außer der gleichmäßigen Temperatur und der Verdampfung gibt es noch andere Faktoren, die Einfluß auf das Resultat der Thermoresistenzversuche haben.

Die Bedeutung des Nährbodens. Von entscheidender Bedeutung ist es, in welchem Nährboden die Bakterien erwärmt werden. Die im allgemeinen angewandten Nährböden sind destilliertes Wasser oder Trinkwasser, physiologische Kochsalzlösung, Bouillon und Milch. Außerdem hat man in letzter Zeit die Thermoresistenz in Bakterienkulturen untersucht, die bei verschiedener Temperatur abgetötet waren. Jedoch haben wenige gleichzeitige Versuche mit verschiedenen Nährböden gemacht.

Ficker fand größere Resistenz in Salzwasser als in destilliertem Wasser und noch größere in Bouillon.

Patzschke fand etwas größere Resistenz in Milch als in Wasser und Bouillon, aber doch nicht mehr, als daß er Wasser für seine Versuche benutzte, trotzdem er diese anstellte, um die Lobecksche Pasteurisierungsleistungsfähigkeit zu untersuchen.

Selbst die Versuche, zu denen man Milch benutzt hat, sind in gewisser Hinsicht mit verschiedenen Nährböden ausgeführt.

Zu Thermoresistenzversuchen mit Tuberkelbacillen wurde im allgemeinen frischgemolkene Milch angewandt.

Zu Versuchen mit der Paratyphus-Typhus-Coligruppe hat *Kolle* sterile frischgemolkene Milch benutzt, *Rosenau* gekochte Milch, *Twiss* und *Krumwiede* und *Carey Noble* autoklavierte Milch.

Bruno Lange fand, daß die Thermoresistenz von Bakterienaufschwemmungen bedeutend zunimmt, wenn zu wäßrigen Aufschwemmungen Bouillon hinzugefügt wird.

Die Versuchsresultate, zu denen *Walbum* mit seinen Untersuchungen über die bakterientötenden Eigenschaften der Kohlenwasserstoffe kam, gehen vielleicht parallel mit diesen und die Auffassung des Autors ist auch die gleiche wie *Bruno Langes* in bezug auf die Schutzstoffe in den Bakterienkulturen.

Das Alter der Kultur. Das Alter der Kultur ist auch von Bedeutung. *Schultz* und *Ritz* fanden, daß die Bakterien in einer jungen Kultur (bis zu 10 Stunden) bedeutend weniger thermoresistent sind als diejenigen in einer älteren Kultur. Nach 10 Stunden findet keine Veränderung der Resistenz mehr statt.

Rosenau machte Versuche mit 24—72 Stunden alter Kultur, ohne daß das Alter von Einfluß auf die Versuchsresultate war.

Endlich spielt die Frage nach der Bedeutung der Bakterienkonzentration eine Rolle.

Bakterienkonzentration. Ejkmann findet, daß je dichter die Bakteriensuspension ist, je langsamer werden alle Bakterien von der Hitze abgetötet. *B. Lange* konnte durch Zugabe von abgetöteten Bakterien die Hitzeresistenz von Keimaufschwemmungen steigern. Er nimmt an, daß die Bakterienleiber Schutzstoffe an das Milieu abgeben. Bei Filtration von Bakterienaufschwemmungen durch Tonkerzen ging nur ein Teil dieser resistenzsteigernden Stoffe in das Filtrat über. *Göbel* findet, daß relativ mehr Bakterien in dünner als in dichter Suspension die Erwärmung überleben, jedoch bemerkt er, gleich wie *Patzschke*, daß es um so länger dauert, bis alle Bakterien abgetötet sind, je dichter die Suspension ist, die er erhitzt.

Gleichwie die Methode in Hinsicht auf die Erhitzung der Bakteriensuspension gewechselt hat, so hat man auch verschiedene Methoden angewandt, wenn es sich darum handelte, das Vorhandensein überlebender Bakterien nachzuweisen.

Kolle hat gezeigt, daß es nicht genügt, kleine Mengen der erhitzten Bakterienproben auf eine Agarplatte auszusäen. Flüssige Kultur dagegen machte eine Übertragung größerer Suspensionen möglich, und er fand dadurch bedeutend größere Thermoresistenz.

Bevor ich auf meine eigenen Versuche eingehe, will ich die Resultate anführen, die man bei Versuchen über Thermoresistenz der zur Paratyphus-Gärtner-Gruppe gehörigen Bakterien gefunden hat.

Fischer fand, daß einige Paratyphusbacillen 30 Minuten lang 60°, 10 bis 15 Minuten 70° und 5 Minuten 75° aushalten konnten. Dagegen wurden sie bei 70° in 30 Minuten abgetötet.

Trautmann schreibt, daß Erhitzung 1 Stunde lang auf 70° und 10 Minuten auf 80° beinahe alle Paratyphusbacillen tötet. *Edith Twiss*, daß verschiedene Stämme 60° $^1/_2$ Stunde lang aushalten können.

Es besteht kein Zweifel, daß es eingetrocknete Paratyphusbacillen sind, die die große Thermoresistenz in obenerwähnten Arbeiten bewirkt haben.

Patzschkes Methode liegt so weit außerhalb der anderen, daß ich bis jetzt damit gewartet habe, sie zu besprechen. Er stellt Bakteriensuspensionen von verschiedener Konzentration her, absorbiert in Filtrierpapier und legt dieses in Wasser der gewünschten Temperatur. Nach der festgesetzten Zeit nimmt er es heraus und tut es in Bouillonröhrchen. Die Methode hat den Vorteil, daß sie mit kurzen Erhitzungszeiten zu benutzen ist. Mit der dichtesten Bakterien-

suspension (130 Millionen in jedem Stück Filtrierpapier von 1 qcm Größe) fand er, daß Paratyphus-B-Bacillen

den Aufenthalt bei 75° weniger als 1 Sekunde vertragen konnten
„ „ „ 70° 3 aber nicht 5 Sekunden vertragen konnten
„ „ „ 65° 10 „ „ 30 „ „ „
„ „ „ 60° 30 „ „ 60 „ „ „
„ „ „ 55° 3 „ „ 5 Minuten „ „
„ „ „ 50° 20 „ „ 30 „ „ „

Bei *Kolles* Schema über Thermoresistenz in der Milch muß man sich daran erinnern, daß es ca. 10 Minuten dauerte, bevor die Milch die gewünschte Temperatur erreichte. Die angegebenen Zeiten sind daher zu klein.

Temperatur . .	54°					55°					56°				
Erhitzungszeit, in Min. angegeb.	1	5	15	25	35	1	5	15	25	35	1	5	15	25	35
Paratyphus A															
Paratyphus B															
B. Gärtneri . .	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	0
B. Güntheri . .	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0	0
B. Känsche . .	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0	0
B. coli															

	57°					58°					60°				
Paratyphus A						+	0	0	0	0					
Paratyphus B						+	0	0	0	0					
B. Gärtneri .	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
B. Güntheri .	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0					
B. Känsche .	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0					
B. coli . . .						+	+	+	+	+	+	+	0	0	0

+ bedeutet, daß überlebende Bakterien vorhanden sind. 0 bedeutet, daß alle Bakterien abgetötet sind.

Eigene Versuche.

Alle zur Verwendung kommenden Stämme wurden zuerst auf Agglutinationsfähigkeit und Vergärung untersucht.

Zu Anfang wandte ich folgende Methode an: Eine Reihe halb mit Bouillon (10 ccm) gefüllter Röhrchen wurde tief ins Wasserbad gestellt. Nachdem die Bouillon die Temperatur des Bades angenommen hatte (nach ca. 4 Minuten), wurden 4 Tropfen einer 24 Stunden alten Kultur jedem Röhrchen zugesetzt, worauf es mit Gummistopfen versehen und ganz bis unter die Ölschicht des Bades getaucht wurde. Nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Minuten wurden die Röhrchen herausgenommen, in kaltes Wasser (ca. 12°) und hierauf für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt. In den Röhrchen, in denen es zu kräftigem Wachstum kam und in denen sich bei mikroskopischer Untersuchung bewegliche Stäbchen fanden, waren Bakterien gewesen, die die Erhitzung überlebt hatten.

In den meisten Röhrchen kam es nach 1—2 Tagen zu Wachstum, nur in ganz wenigen Röhrchen erst nach 3 Tagen.

Die Temperatur des Wasserbades war 63°. Zu 10 ccm Bouillon von gleicher Temperatur wie das Wasserbad wurden 4 Tropfen einer 24stündigen Bouillonkultur gegeben. Die angewandten Stämme waren während einer Paratyphusepidemie gesammelt worden.

Bezeichnung des Stammes	Erhitzungszeit, in Minuten angegeben 1	2	3	4	5	6
918	+	+	0	0	0	0
933	+	+	0	0	0	0
1022	+	+	0	0	0	0
1114	+	+	0	0	0	0
F 1115	+	+	+	0	0	0
U.1115	+	+	0	0	0	0
1175	+	+	+	0	0	0
1276	+	+	+	0	0	0
1241	+	+	0	0	0	0
1306	+	+	+	0	0	0
830	+	+	0	0	0	0
881	+	+	+	0	0	0
887	+	+	+	0	0	0
902	+	0	+	+	0	0
903	+	+	0	0	0	0
904	+	0	0	0	0	0

Einige Stämme von verschiedenen Epidemien	Erhitzungszeit, in Minuten angegeben 1	2	3	4	5	6	7
Breslau I	+	+	0	+	0	0	0
Breslau II	0	0	0	0	0	0	0
Breslau III	+	+	+	0	0	0	0
Breslau IV	+	+	+	0	0	0	0
1181/21	+	+	0	+	0	0	0
18/22	+	0	0	0	0	0	0
236/22	+	+	+	0	0	0	0
1100	0	0	+	+	0	0	0
1236/22	+	0	0	0	0	0	0
75/22	+	+	0	0	0	0	0
B. Agg.	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus A +	+	0	0	0	0	0	0
B. 840	+	+	+	0	0	0	0
B. I	+	0	0	0	0	0	0
B. II	0	+	0	+	0	0	0
B. III	+	0	0	0	0	0	0
1026	+	0	0	0	0	0	0

In keinem Falle vertrugen die Bakterien mehr als 4 Minuten bei 63°. Die Methode ist recht grob. Nimmt man z. B. Stamm 1100, so sieht

man, daß im ersten und zweiten Röhrchen kein Wachstum vorhanden ist, dagegen aber im dritten und vierten, woran nur ein Versuchsfehler schuld sein kann. Um einen festschließenden Gummistopfen auf ein Röhrchen zu setzen, das wie hier, schmierig ist, muß man es aus dem Wasserbad herausnehmen. Das dauert höchstens 20 Sekunden und die Temperatur der Flüssigkeit im Röhrchen sinkt nicht $^1/_{10}$°. Aber die Temperatur des Teiles des Röhrchens, das über der Bouillon liegt, sinkt vielleicht mehr, wodurch die Bakterien, die hier liegen, einen längeren Aufenthalt im Wasserbad vertragen.

Man kann die Röhrchen im Wasserbad stehen lassen, wenn man weniger festschließende Gummistopfen benutzt, aber die Versuche werden dadurch allzu gefährlich, da sich leicht ein Stopfen im Wasserbad lösen kann, während die Röhrchen untergetaucht sind.

Versuche mit zugeschmolzenen Ampullen. Zu den folgenden Versuchen wurden statt Reagensgläsern zugeschmolzene Ampullen von der Art angewandt, wie man sie zum Versand von Bakterienvaccine benutzt. Sie fassen ca. 1 ccm, und die Glaswand ist ca. $^1/_2$ mm dick. Es dauert $^1/_2$—1 Minute, bis die Flüssigkeit darin die Temperatur des Bades annimmt. Wenn die Ampullen bis zum Hals gefüllt sind, gehen sie im Wasserbad unter. Zu Anfang wurden die Ampullen im Wasserbad um eine horizontale Achse bewegt mit Hilfe eines besonderen Apparates. Hierdurch nahmen sie die Temperatur des Bades noch schneller an, da die Umdrehung die Flüssigkeit vom einen Ende der Ampulle zum anderen durchschüttelte. Dieses Durchschütteln der Flüssigkeit hat im übrigen, wie mehrere Kontrollversuche zeigten, keinen Einfluß auf die Thermoresistenz.

Später, als die Anzahl der Ampullen bedeutend größer wurde, setzte ich diese in ein Stativ, das 1 Minute lang im Bade auf und ab bewegt wurde, damit Bad und Ampullen schnell die gewünschte Temperatur annehmen konnten.

Die Temperatur des Bades sinkt ca. 0,2°, wenn der Rotationsapparat oder das Stativ hineingesetzt wird. Deshalb setzt man unmittelbar vorher die Temperatur entsprechend höher, indem man für ca. 20 Sekunden einen Bunsenbrenner unter das Bad stellt. Die Versuche wurden mit einer Genauigkeit von 0,2° vorgenommen, da die Temperatur niemals mehr wie 0,1° nach beiden Seiten der gewünschten Temperatur schwankte.

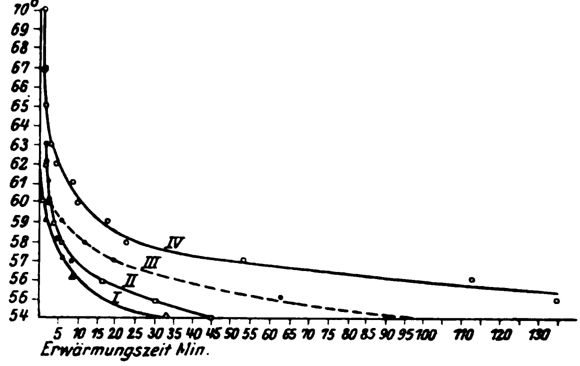
Die Methode war im übrigen die folgende: Die Ampullen wurden bis zum Halse mit den Bakterienproben gefüllt und zugeschmolzen. Nach der Erhitzung wurden sie in kaltes Wasser (ca. 12°) gestellt. In den Fällen, in denen nichts anderes angegeben ist, wurde der Inhalt der Ampullen in Bouillonröhrchen ausgeleert. Zu Anfang feilte ich den Ampullenhals über, indem ich diesen vor- und nachher abbrannte.

Später erhitzte ich ihn zuerst und sprengte ihn dann durch Berühren mit einem feuchten Röhrchen. Dadurch erhält man fast immer Reinkultur der zu untersuchenden Bakterien.

Die Bouillonröhrchen werden für 4 Tage in den Thermostaten (37°) gestellt, worauf man das Resultat unmittelbar ablesen kann. Wachstum im Röhrchen bedeutet überlebende Bakterien, klare Bouillon, daß alle durch die Erhitzung abgetötet wurden.

Zur Sicherheit wurden mikroskopische Präparate gemacht und im Zweifelsfalle Grampräparate von dem Röhrchen, das am längsten erhitzt worden und in dem es zu Wachstum gekommen war.

Will man die Thermoresistenz einer 24stündigen Kultur bei einer Reihe von Temperaturen untersuchen und braucht hierzu z. B. 200 Am-



Kurve 1. Thermoresistenzversuch mit 24 Std. alter Kultur von Paratyphus B 840 mit *Salzwasser* als Medium.

Kurve 2. Thermoresistenzversuch mit 24 Stunden alter Kultur von Paratyphus B 840 mit *Bouillon* als Medium.

Kurve 8. Thermoresistenzversuch mit *unverdünnter 24 Stunden alter Kultur von Paratyphus B 840*

Kurve 4. Thermoresistenzversuch mit *unverdünnter* 24 Stunden alter Kultur von Paratyphus P. 10.

pullen, so nimmt es Zeit, bevor diese gefüllt und zugeschmolzen sind und eben so lange Zeit, bis das letzte Röhrchen erhitzt wird, so daß einige Röhrchen eine Kultur enthalten, die 24 Stunden bei 37° alt ist, während in anderen eine solche ist, die 4—5 Stunden davon bei Zimmertemperatur gestanden hat. Wie man aus den folgenden Resultaten sieht, ist die angewandte Methode recht genau.

Die Thermoresistenz in Bouillon wurde bei einer Reihe von Temperaturen untersucht.

Die Thermoresistenz in Bouillon (s. Kurve 2).

Zu 100 ccm Pferdebouillon wurde 1 ccm 24stündiger Paratyphus-B Kultur (Nr. 840) zugesetzt. Die Mischung wurde auf Ampullen verteilt und diese nach der Erhitzung für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt.

	Erhitzungszeit in Minuten angegeben																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	25	30	35	40	50	60
62°	+	0	0																							
60°	+	+	0	0																						
59°	+	+	+	0	0																					
58°	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0																
57°			+		+		+		0		0		0													
56°			+		+		+		+		+		+		+		0		0							
55°					+					+					+					+	+	+				
54°										+					+					+	+	+	+	+	0	0

+ bedeutet Wachstum in den Ampullen; 0 bedeutet, daß die Bouillon klar bleibt.

Die Thermoresistenz von unverdünnten Kulturen.

Thermoresistenzversuche mit unverdünnten Kulturen sind in der Literatur sehr selten zu finden. Da man indessen bei Anwendung einer unverdünnten Kultur die größte Resistenz findet, die Bakterien überhaupt haben können, so sind die Versuche von großer Bedeutung.

Es wurden Resistenzversuche mit 24stündiger Kultur von Paratyphus B 840 und P. 10 bei einer Reihe von Temperaturen vorgenommen. P. 10 wurde gewählt, weil diese Kultur bereits nach 24 Stunden ihre maximale Resistenz erreicht.

Unverdünnte 24stündige Kultur von 840. Nach der Erhitzung wurde die Ampulle in ein Bouillonröhrchen entleert. Das Wachstum wurde nach 4tägigem Aufenthalt bei 37° abgelesen (s. Kurve 3).

	Erhitzungszeit in Minuten angegeben																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	30	40	50	60	70	80	90
65°	0	0																								
63°	+	0	0	0																						
62°	+	0	0	0																						
61°	+	0	0	0																						
60°	+	+	0	0	0	0																				
59°	+	+	+	+	+	0	0	0	0																	
58°	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0									
57°												+		+		+		+								
55°																				+	+	+	+			
54°																						+	+	+	+	+

Unverdünnte 24stündige Kultur von P. 10. Die Ampullen wurden in Eiswasser abgekühlt (8°). Nach der Erhitzung wurden die Ampullen in Bouillonröhrchen entleert. Das Wachstum wurde nach 4tägigem Aufenthalt bei 37° abgelesen. Ich mache den Versuch einer genaueren Temperaturangabe, die indessen für die niederen Temperaturen als Mitteltemperaturen während des Versuchs angesehen werden müssen (s. Kurve 4).

Erhitzungszeit Min.	70°	66,94°	65,15°	63°	62,03°	60,96°	60°	58,95°	58,1°	57,1°	55,95°	55,05°
0,5	+	+	+	+	+							
1	0	0	+	+	+	+	+	+				
1,5	0	0	0	+	+							
2	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+		
2,5	0	0	0	+	+							
3	0	0	0	0	+	+	+	+				
3,5				0	+							
4				0	0	+	+	+	+	+		
4,5				0	0							
5				0	0	+	+	+				
5,5					0							
6					0	+	+	+	+	+		
7						+	+	+	+	+		
8						+	+	+	+	+		
9						0	+	+	+	+		
10						0	0	+	+	+	+	+
11						0	0	+	+	+		
12						0	0	+	+	+		
13							0	+	+	+		
14							0	+	+	+		
15							0	+	+	+		
16							0	+	+	+		
17								+	+	+		
18								0	+	+		
19								0	+	+		
20								0	+	+	+	+
21								0	+	+		
22								0	+	+		
23									0	+		
24									0	+		
26									0	+		
28									0	+		
30									0	+	+	+
32									0	+		
34									0	+		
36									0	+		
38									0	+		
40									0	+	+	+
42									0	+		
44										+		
46										+		
48										+		
50										+	+	+
52										+		
54										0		
56										0		
58										0		
60										0	+	+

Erhitzungszeit Min.	70°	66,94°	65,15°	68°	62,08°	60,96°	60°	58,95°	58,1°	57,1°	55,95°	55,05°
65											+	+
70											+	+
75											+	
80											+	+
85											+	
90											+	+
95											+	
100											+	+
105											0	
110											+	+
115											0	
120											0	+
130												+
140												0
150												0
160												0
170												0
180												0
190												0
200												0
210												0
220												0
230												0
240												0
340												0

Die Bedeutung des Alters der Kultur.

Um die Bedeutung des Alters der Kultur zu untersuchen, machte ich zuerst einen orientierenden Versuch mit 1 und 5 Tage alten Kulturen von 10 von *Hecht-Johansens* Stämmen und fand, daß sie das Resistenzmaximum nicht zur gleichen Zeit erreichten, worauf ich zu folgenden breiter angelegten Versuchen überging. Jeder Stamm wurde in einen Kolben mit 100 ccm Pferdeblut ausgesät, aus denen Proben nach 1-, 2-, 3-, 5- und 8tägigem Aufenthalt bei 37° entnommen wurden, so daß es die gleiche Kultur war, die fortlaufend untersucht wurde.

Bei späteren Versuchen zeigte es sich, daß die Thermoresistenz größer ist, wenn die Ampullen nach der Erhitzung erst nach darauf erfolgtem 4tägigem Aufenthalt bei 37° geöffnet werden.

In den mikroskopischen Präparaten von den Ampullen, die Wachstum auf Agar gaben, kann man zahlreiche bewegliche Stäbchen finden,

Temperatur 63°.

Die Ampullen wurden nach der Erhitzung in Bouillonröhrchen entleert und deren Wachstum nach 4tägigem Aufenthalt bei 37° abgelesen.

Erhitzungszeit in Min. angegeb.	1 Tag alte Kultur 1	2	3	4	5	6	2 Tage alte Kultur 1	2	3	4	5	6
17 Typhus (2)	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
40 Typhus (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41 Typhus (1)	0	0	0	0	0	0						
Paratyphus B P. 4 (4) . .	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus B P. 8 (4) . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Paratyphus A P. 28 (3). .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus A P. 38 (3). .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Svp. Vold (5)	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
U. 5 . . .	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
U. 3 (6) . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
520 (6) . .	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
T. 1. (7). .	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
T. 5 (7) . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ratin 8 . . .	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
U. 2 (8) . .	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
E. 1 (9) . .	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
E. 2 (9) . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
P. 10 (10) .	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0
P. 26 (11) .	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
Paracoli I .		0		0		0		+		0		0
Paracoli II .		0		0		0		+		0		0
Erhitzungszeit i.Min.angegeb.	5	10	15	20	25	30						
Coli 873 . . .	+	+	+	0	0	0						

Erhitzungszeit in Min. angegeb.	3 Tage alte Kultur 1	2	3	4	5	6	5 Tage alte Kultur 1	2	3	4	5	6	8 Tage alte K[illegible] 1	2	3	4	5
17 Typhus (2)	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40 Typhus (2)													0	0	0	0	0
41 Typhus (1)																	
Paratyphus B P. 4 (4) . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus B P. 8 (4) . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus A P. 28 (3). .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus A P. 38 (3). .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Svp. Vold (5)							0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
U. 5 . . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
U. 3 (6) . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
520 (6) . .	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T. 1. (7). .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T. 5 (7) . .	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ratin 8 . . .	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
U. 2 (8) . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
E. 1 (9) . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E. 2 (9) . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
P. 10 (10) .	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P. 26 (11) .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paracoli I .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paracoli II .	+	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erhitzungszeit i.Min.angegeb.	5	10	15	20	25	30											
Coli 873 . . .	+	+	+	0	0	0											

Die Zahlen in Parenthese bezeichnen die Gruppe, zu der die Bakterien nach *Hecht-Johansens* Arbeit gehören.

selbst wenn es eine 3 Tage alte Kultur war, die erhitzt wurde. Um zu untersuchen, wieviel diese Veränderung der Methode bedeutet, wurde der Versuch teilweise anders ausgeführt.

Ferner wurde ein einzelner Colistamm untersucht. Seine Thermoresistenz lag zwischen 15 und 20 Minuten bei 63°, war also wesentlich größer, als man sie bei der Typhus- und Paratyphusgruppe findet. Bei den meisten Stämmen ist die Thermoresistenz bei 2—3 Tage alten Kulturen am größten.

Temperatur 63°.

Die Ampullen wurden nach der Erhitzung für 4 Tage in den Brutschrank von 37° gestellt. Von jeder Ampulle wurde alsdann auf eine Agarplatte ausgesät.

Erhitzungszeit in Min. angegeb.	1 Tag alte Kultur						3 Tage alte Kultur						6 Tage alte Kultur						9 Tage alte Kultur					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
40 Typhus .							+	0	0	0	0	0												
41 Typhus .							+	0	0	0	0	0												
P. 4 . . .	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0						
P. 8 . . .							+	+	0	0	0	0												
P. 28 . . .							+	+	0	0	0	0												
P. 38 . . .							+	0	0	0	0	0												
U. 5 . . .							+	+	0	0	0	0												
520 . . .							+	+	0	0	0	0												
T. 1. . . .							+	+	0	0	0	0												
Ratin . . .							+	+	+	0	0	0												
E. 1 . . .							+	+	0	0	0	0												
E. 2 . . .	+	0	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0						
P. 10 . . .							+	+	+	0	0	0												
P. 26 . . .							+	+	0	0	0	0												
Paratyphus B 1118 . . .	+	0	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Paracoli I . .							+	+	0	0	0	0												

Wie man aus den vorstehenden Versuchen sieht, ist die Thermoresistenz bedeutend größer bei Anwendung von unverdünnter Kultur als bei solcher, die mit Bouillon verdünnt wurde. Dieses könnte ausschließlich dem Umstand zuzuschreiben sein, daß man so viel mehr Bakterien in den unverdünnten Kulturen fand, aber bis zu einem gewissen Grade kann man auch annehmen, daß sich Schutzstoffe in den Kulturen gebildet haben.

Die folgenden Versuche gehen darauf hinaus, die Thermoresistenz von Kulturen verschiedenen Alters zu zeigen, die Schutzstoffe in diesen und die Bedeutung der Bakterienkonzentration.

Meine Resultate hier entsprechen ganz denjenigen *Bruno Langes* mit abgetöteter Bakterienaufschwemmung in Wasser. Ich fand ebenfalls, daß die schützenden Eigenschaften der Kultur, die bei niederer Temperatur abgetötet war, zu einem großen Teil beim Filtrieren durch ein Chamberland-Filter verschwanden.

Lange fand keine schützenden Eigenschaften bei einer 14 Tage alten Kultur. Dasselbe konnte ich in meinen Versuchen mit einer 11 Tage alten Kultur feststellen. Die Ampullen wurden nach der Erhitzung in Bouillonröhrchen entleert und deren Wachstum nach 4 Tagen abgelesen.

Temperatur 58°.

Zu den Versuchen wurde eine Paratyphus-B-Kultur 840 verschiedenen Alters benutzt.

	Erhitzungszeit der Ampullen in Minuten angegeben																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22
18 Stunden alte Kultur.																					
Paratyphus B 840 unverdünnt				+	+	+	+	+	+	+	0	0	0								
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 61° erhitzt. Zusatz von 1 ccm lebender Kultur			+	+	+	+	+	0	0												
24 Stunden alte Kultur.																					
Unverdünnte Bouillonkultur von Parathyphus B 840	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0		0		0		0	
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 63° erhitzt. Zusatz von 1 ccm lebender Kultur				+	+	+	+	0	0	0		0		0		0		0		0	
100 ccm Kultur durch *Chamberlands* Filter filtriert. Zusatz von 1 ccm lebender Kultur .					0	0	0	0		0		0		0		0					
4 Tage alte Kultur.																					
Unverdünnte Bouillonkultur von Paratyphus B 840	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 61° erhitzt. Zusatz von 1 ccm lebender Kultur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0						
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 61° erhitzt. Zusatz von 0,1 ccm lebender Kultur	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0							
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 61° erhitzt, durch *Chamberlands* Filter filtriert. Zusatz von 1 ccm lebender Kultur . . .	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0								
100 ccm Kultur durch *Chamberlands* Filter filtriert. Zusatz von 1 ccm Kultur	+	+	+	+	+	+	+	0	0												
100 ccm Pferdebouillon. Zusatz von 1 ccm Kultur	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0										
100 ccm Pferdebouillon. Zusatz von 0,1 ccm Kultur	+	+	+	+	0	0	0	0	0												
11 Tage alte Kultur.																					
Unverdünnte Bouillonkultur von Paratyphus B 840											+	+	+	+	+	0	0	0		0	0
100 ccm Kultur 10 Minuten bei 65° erhitzt. Zusatz von 1 ccm obenstehender 18 Stunden alten Kultur				+	+	0	0	0	0	0	0										
100 ccm Kultur 5 Minuten bei 80° erhitzt. Zusatz von 1 ccm obenstehender 18 Stunden alten Kultur			+	+	+	0	0	0	0												
100 ccm 5 Minuten bei 100° erhitzter Kultur. Zusatz von 1 ccm obenstehender 18 Stunden alten Kultur			0	0	0	0	0	0	0												

Thermoresistenz in Salzwasser (0,6%) (s. Kurve 1).

Zu 100 ccm Salzwasser wird 1 ccm 24stündiger Kultur von Paratyphus B 840 zugesetzt und die Mischung auf Ampullen verteilt. Nach der Erhitzung werden diese in Bouillonröhrchen entleert und letztere für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt.

	Erhitzungszeit in Minuten angegeben																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	15	20	25	30	35
70°	0	0															
65°	0	0															
63°	0	0	0														
62°	0	0	0														
60°	+	0	0														
59°	+	0	0	0													
58°	+	+	+	+	0	0	0	0									
57°			+		+		0		0		0	0					
56°	+		+		+		+		0		0	0	0				
54°			+		+					+			+	+	+	+	0

Versuche mit Milch.

Zu diesen Versuchen wurde steril gemolkene Ziegenmilch benutzt. Das Euter wurde zuerst mit Seife gewaschen und die Haare in seiner Umgebung mit Seifenwasser glattgelegt. Alsdann wurde mit Alkohol gewaschen. Die ersten Strahlen der Milch wurden nicht benutzt.

Die bactericiden Eigenschaften der Milch.

Ob die Milch bactericide Eigenschaften besitzt, wird viel umstritten. Für unsere Versuche ist es von großer Bedeutung, diese Frage entschieden zu beantworten.

Im allgemeinen wurden die Versuche mit ziemlich frisch gemolkener Handelsmilch vorgenommen, indem man ad modum *Koch* die Bakterienmenge sofort und z. B. nach 12, 24 und 48 Stunden bestimmte.

Orla-Jensen teilt in seiner Milchbakteriologie einige Zahlen einer derartigen Untersuchung mit.

Die Milch enthielt zu Beginn des Versuches 84 000 Keime pro Kubikzentimeter. Nach 24 Stunden bei 0° war die Keimzahl um 38% gesunken, aber die die Gelatine nicht auflösende um 60%. Nach 48 Stunden fand man 352 000 Keime in der Milch.

Focker findet in Ziegenmilch eine ausgesprochene Bactericidität für Milchsäurebakterien.

Koning findet in der Milch Bactericide gegenüber einer Reihe verschiedener Bakterien: Bact. coli, fluorescens, subtilis, Bac. acidi lactici und mesentericus.

Kuntze findet indessen die gleichen Verhältnisse wie *Orla-Jensen* bei Milch in einer Bouillon, die bei 6—8° gestanden hat und die Micrococcus pyogenes aureus und Bac. lactis aerogenes enthielt. Nach 40 Stunden ist die Anzahl der Kokken um $^2/_3$ gesunken, während B. aerogenes in entsprechender Menge zugenommen hat.

Andere, wie z. B. *Kolle* und *Basenau*, haben die Bactericide der Milch bei 37° untersucht.

Kolle arbeitet mit Paratyphus-, Coli-, Dysenterie- und Cholerabacillen in steril gemolkener Milch. Als Kontrolle untersucht er gleichzeitig die Entwicklung in Bouillon. In den ersten Stunden findet keine Vermehrung statt, aber auch keine Verminderung der Bakterienanzahl was Paratyphus und Coli anbelangt, später aber vermehren sich beide stark. Dagegen enthält die Milch Bactericide für Dysenteriebacillen und stark solche für Cholerabacillen.

Basenau macht entsprechende Versuche mit einem Fleischvergiftungsbacillus und fand die gleichen Verhältnisse wie *Kolle* für Paratyphus und Coli.

In meinen Versuchen wurden die Bactericide bei 3° und bei 37° untersucht. Der Milch wurde so viel einer Bouillonkultur von Paratyphus B 840 zugesetzt, daß ich mir vorstellen konnte, daß sich im Kubikzentimeter nicht mehr Bakterien finden würden, wie man in einer großen Petrischale zählen kann. Sofort nachdem die Bakterien zugesetzt und Milch und Bouillon gut geschüttelt waren, wurde 1 ccm in eine große Petrischale abpipettiert und gut mit flüssigem Agar von ca. 40° gemischt. Man sieht besonders beim Arbeiten mit Milch, daß es wichtig ist, die Platte so lange hin und her zu bewegen, bis das Agar beinahe steif ist, da die Mischung gerade dann am besten vor sich geht. Die Kolonien im Agar werden so gezählt, daß man die Platten in den Deckel einer Petrischale setzt, der quadriert ist und auf dieselbe Weise zählt wie mit einer Zählkammer.

Untersuchungen bei 3°.

Die Bakterien stammten von einer 24 Stunden alten Kultur von Paratyphus B 840, und die Kolonien in der Agarplatte wurden nach 24stündigem Aufenthalt bei 37° gezählt. Jedesmal wurde 1 ccm abpipettiert und Milch und Bouillon vorher geschüttelt.

	Entwicklungsfähigkeit der Bakterien in 1 ccm Bouillon	Entwicklungsfähigkeit der Bakterien in 1 ccm Milch
Gleich nachdem die Bakterien zugesetzt waren	1643 Bakterien	1851 Bakterien
1/2 Stunde später	1610 „	1636 „
3 Stunden später	1550 „	1868 „
10 „ „		1541 „
24 „ „	1298 „	1402 „

Zum Versuch bei 37° wurde nur Milch benutzt. Die Bakterien stammten von einer 14 Stunden alten Bouillonkultur von Paratyphus B 840. Während des Versuchs wurde die Milch ständig gerührt. Im übrigen wurde die gleiche Methode wie bei den übrigen Versuchen angewandt.

	Entwicklungsfähigkeit der Bakterien in 1 ccm Milch
Gleich nachdem die Bakterien zugesetzt waren	3378 Bakterien
10 Minuten später	3434 „
30 „ „	3540 „
60 „ „	3228 „
90 „ „	4559 „

Es besteht wohl kein Zweifel, daß die Vermehrung bereits nach 1 Stunde angefangen hat, und man kann nach diesen Versuchen nicht sagen, daß die Milch im Besitz von Bactericiden für Paratyphus B gewesen ist.

Die Thermoresistenz in der Milch.

Als Beispiel für die Eigenschaften der Milch als Nährboden für Paratyphusbacillen bei Erhitzung kann folgender Versuch ausgeführt werden.

Temperatur 58°.

Die Ampullen wurden nach der Erhitzung in Bouillonröhrchen entleert. Das Resultat wurde nach 4 Tagen abgelessn.

Benutzt wurde eine 4 Tage alte Kultur von Paratyphus B 840.

	Erhitzungszeit der Milch in Minuten angegeben															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Unverdünnte Kultur .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
100 ccm Kultur 10 Min. auf 61° erhitzt. Zusatz v. 1 ccm lebend. Kult.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0			
100 ccm Milch. Zusatz von 1 ccm Kultur .	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0				
100 ccm Bouillon. Zusatz von 1 ccm Kultur	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0					

In diesem Versuch findet man ungefähr dieselbe Thermoresistenz in der Milch wie in abgetöteter Kultur. In anderen Versuchen, die ich angestellt habe, fand ich größere Thermoresistenz in ersterer. Die Thermoresistenz in der Milch ist eine bedeutend größere wie in Bouillon.

Die Thermoresistenz der auf verschiedene Temperaturen erhitzten Milch.

Thermoresistenzversuche mit gekochter, ja sogar mit autoklavierter Milch sind oft vorgenommen worden, anstatt daß man frische Milch benutzte. Um die Bedeutung dieses Verhältnisses zu untersuchen,

Temperatur 60°.

Zu 20 ccm Milch wurden 0,2 ccm 3 Tage alter Bouillonkultur zugesetzt.

	Erhitzungszeit der Milch in Min. angegeben									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Milch vor dem Versuch nicht erhitzt .	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
„ $^1/_2$ Stunde bei 63° erhitzt . . .	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
„ 5 Minuten „ 80° „ . . .	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0
„ 5 „ „ 90° „ . . .	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
„ 5 „ „ 100° „ . . .	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
„ 10 „ „ 110° „ . . .	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Wachstum auf der Agarplatte = +; kein Wachstum auf der Agarplatte = 0.

wurden Milchproben von 20 ccm auf verschiedene Temperaturen erhitzt und nach Abkühlung 0,2 ccm einer 2 Tage alten Kultur von Paratyphus B 1118 zugesetzt. Die Ampullen wurden im Gegensatz zu den vorangegangenen Versuchen nicht unmittelbar nach der Erhitzung geöffnet und in Bouillonröhrchen entleert, sondern wurden für 4 Tage in den Brutschrank gestellt. Alsdann wurde von jeder Ampulle 1 Agarplatte beimpft.

Die weniger große Resistenz in der niedrig pasteurisierten Milch ist vielleicht Zufall. In 4 anderen Fällen, in denen die Milch $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde auf 63° erhitzt wurde, wurde eine etwas größere Resistenz, wie in der nicht erhitzten, gefunden. Die größere Resistenz in der auf 80° erhitzten Milch fand ich auch bei einem anderen Versuch.

Temperatur 63°.

Es wurde eine 48 Stunden alte Bouillonkultur von Paratyphus A 38 benutzt. Die erhitzten Bouillonkulturen wurden für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt und alsdann auf Agarplatte ausgesät.

	Erhitzungszeit in Min. angegeben					
	1	2	3	4	5	6
Milch vor dem Versuch nicht erhitzt . .	+	+	+	+	0	0
Milch 5 Minuten bei 80° erhitzt	+	+	+	+	+	+
„ 5 „ „ 100° „ . . .	+	+	+	+	0	0

Um zu untersuchen, ob kein wesentlicher Unterschied zwischen der Thermoresistenz der verschiedenen Paratyphusstämme in der Milch besteht, nahm ich 0,2 ccm einer 3 Tage alten Bouillonkultur von 10 verschiedenen Paratyphusstämmen und mischte sie mit 20 ccm Milch. Sie vertrug 3—6 Minuten bei 60°. Gleichzeitig wurde die Thermoresistenz der unverdünnten Kultur untersucht. Sie ist durchgehend größer wie in Milch. Bei diesen Versuchen zeigte es sich außerdem, daß die Thermoresistenz größer ist, wenn die Ampullen nicht vor dem 4tägigen Aufenthalt bei 37° geöffnet, als wenn sie vorher in Bouillon entleert werden, ein Umstand, den ich an anderer Stelle (s. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.) besprochen habe.

Die Thermoresistenz von Kulturen in Milch. In einem anderen Versuch wurde die Thermoresistenz 48stündiger Kulturen in Milch untersucht mit Stämmen, die zu den von *Hecht-Johansen* aufgestellten Gruppen gehören. 10 Röhrchen mit 20 ccm Milch wurden mit der Platinöse von jedem Stamm beimpft. Nach 48 Stunden wurde von jedem Röhrchen ein mikroskopisches Präparat gemacht, und man fand in allen bewegliche Stäbchen, aber lange nicht so viele, wie in den entsprechenden Bouillonkulturen. Die Milch wurde in Ampullen gefüllt und diese nach der Erhitzung teils in Bouillonröhrchen entleert, teils erst nach 4tägigem Aufenthalt bei 37° geöffnet. Alsdann wurde auf Agarplatte ausgesät.
48 Stunden alte Kultur in Milch.

Temperatur 63°.

Erhitzungszeit in Min. angegeben	Ampullen in Bouillonröhrchen entleert. Wachstum n. 4 Tg. abgelesen						Ampullen nach 4 tägigem Aufenthalt bei 37° geöffnet. Aussaat auf Agar					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Paratyphus B P. 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E. 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P. 10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
U. 5	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
U. 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T. 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paratyphus A 38 . .	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Typhus 41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+ Ratin	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paracoli II	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0

Die Kultur in Milch ist somit nur wenig thermoresistent im Vergleich zu der Bouillonkultur.

Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Thermoresistenz.

Trotzdem die Wasserstoffionenkonzentration der angewandten Bouillon dem Neutralpunkt nahe lag, und es nicht wahrscheinlich ist, daß diese ein Faktor von größerer Bedeutung bei meinen Versuchen war, stellte ich doch einen Versuch an, um dieses zu untersuchen.

Eine 4 Tage alte Kultur von P. 4 hatte eine Wasserstoffionenkonzentration von 10^{-6}. Um sie stärker sauer zu machen, wurde HCl zugesetzt, um eine stärker alkalische Reaktion zu bekommen, NaOH. Die Kulturen wurden auf 13 Kolben mit je 20 ccm verteilt und zu diesen wurde Säure resp. Alkali zugesetzt, so daß sich die Untersuchung von einem p_H 4 bis zu einem p_H 10 erstreckte. Die Kulturen wurden auf

Temperatur 60°.
Aussaat der Ampullen auf Agar nach 4 Tagen Aufenthalt bei 37°.

	Erhitzungszeit in Minuten angegeben											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
p_H 4,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,5	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5,0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5,5	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6,0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
6,5	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
7,0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
7,5	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
8,0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
8,5	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9,0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9,5	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10,0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ampullen verteilt und auf 60° erhitzt 1, 2, 3 Minuten usw. Nach der Erhitzung wurden die Ampullen für 4 Tage in den 37°-Brutschrank gestellt und alsdann auf Agarplatte ausgesät.

Wie ersichtlich, findet man keinen nennenswerten Unterschied in der Thermoresistenz, wenn p_H zwischen 6 und 8 liegt. Gerade bei diesen Säuregraden entwickeln sich Paratyphusbacillen am stärksten.

Vielleicht hätte ich eine noch mindere Empfindlichkeit gegenüber. dem Unterschied in der Wasserstoffionenkonzentration gefunden, wenn ich die Bakterien nach der Erhitzung in neutrale Bouillon gebracht hätte.

Zusammenfassung.

In früheren Versuchen hat man besonders die Aufmerksamkeit auf eine Fehlerquelle gelenkt, die in der Gleichmäßigkeit der Temperatur während der Thermoresistenzversuche gelegen ist. Um eine solche zu erzielen, hat man in einigen Versuchen die Probegläser mit den Bakterien in einem Wasserbade untergetaucht, so daß sie vom Wasser völlig umgeben waren. Nur zwei Verfasser: *Ducleaux* und *Swellengrebel* haben, soviel ich weiß, eine andere wichtige Fehlerquelle beobachtet, und zwar, daß eingetrocknete Bakterien eine sehr große Thermoresistenz aufweisen. Selbst habe ich die Bedeutung dieses Verhältnisses dadurch beobachtet, daß, falls Milch in offenen Gläsern erwärmt wird, schon in wenigen Minuten ein aus eingetrockneten Proteinen bestehender Ring sich bildet.

Es wurde in einem vorläufigen Versuche gefunden, daß in Milch aufgeschwemmte und in offenen Reagensgläsern bis 63° erwärmte Paratyphusbacillen eine Erhitzung für mehr als 15 Minuten ertrugen, während sie bei derselben Temperatur, falls die Gläser mit Gummistöpsel versehen und im Wasserbade völlig untergetaucht waren, nach 3 Minuten getötet worden waren.

Weitere Versuche zeigten, daß eingetrocknete Paratyphusbacillen mehr als 2 Stunden 63° ertragen können.

Weiter hat man gefunden, daß in eingetrockneten Milchproteinen eingebettete Bacillen gegen Erwärmung geschützt werden, selbst wenn die Proteine mit dem Dampfe in direkter Berührung sind.

Das Verfahren war folgendes: Paratyphusbacillen wurden in Milch aufgeschwemmt und in Reagensgläser verteilt, die $1^1/_2$ Stunden auf 48° erwärmt wurden, wodurch ein 1,5 mm dichter Ring von eingetrockneten Proteinen an der Oberfläche der Milch sich bildete. Die Gläser wurden dann mit Gummistöpsel versehen und in einem Wasserbad (63°) völlig untergetaucht. Es stellte sich heraus, daß die Bacillen nach 50 Minuten getötet waren, aber nach 45 Minuten noch lebten. Dieses Verhalten ist für die praktische Pasteurisierung sicher von Bedeutung.

Die Thermoresistenz des Paratyphusbacillus wurde in verschiedenen Medien untersucht und 20 Stämme in Bouillon erwärmt; zur Verwendung kamen gewöhnliche Reagensgläser, Gummistöpsel und völlige Versenkung im Wasserbad. Die Bakterien ertrugen von 1—4 Minuten bis 63°. Die Methode zeigte sich ziemlich grob.

Für die untenstehenden Versuche kamen 1 ccm fassende Ampullen zur Verwendung; diese nehmen die Temperatur des Bades in 1 Minute an; sie wurden vor dem Erwärmen zugeschmolzen und im Bade völlig versenkt. Nach Erwärmen wurden sie in Bouillon enthaltende Reagensgläser entleert, in den Brutschrank 4 Tage gestellt, wonach die Ablesung stattfand.

Die Kurven (S. 326) zeigen die Thermoresistenz in verschiedenen Medien bei verschiedenen Temperaturen.

Kurve 1. Thermoresistenz in Salzwasser. Zu 100 ccm Salzwasser (0,9 proz.) wurde 1 ccm einer 24 stündigen Kultur von Paratyphus B 840 getan.

Kurve 2. Thermoresistenz in Bouillon. 100 ccm Bouillon + 1 ccm einer 24 stündigen Kultur von Paratyphus B 840.

Kurve 3. Thermoresistenz einer unverdünnten 24 stündigen Kultur von Paratyphus B 840.

Kurve 4. Thermoresistenz einer 24 stündigen unverdünnten Kultur von Paratyphus P. 10. Der einzige von mir gefundene Stamm, welcher seine größte Resistenz nach 24 Stunden erreicht. Diese Kurve zeigt fast die größte bei einem Paratyphusstamme beobachtete Thermoresistenz. Man beobachtet die große Bedeutung von kleinen Temperaturdifferenzen.

Danach wurde die Thermoresistenz von 1-, 2-, 3-, 5- bis 8 tägigen Bouillonkulturen von 22, den Typhus-, Paratyphus- und Gärtner-Gruppen gehörenden Stämmen untersucht. Typhus erträgt nicht mehr als zwischen 1 und 2 Minuten bei 63°. Die übrigen Stämme zwischen 2 und 3 Minuten, aber nicht 4 Minuten bei derselben Temperatur. Die Resistenz ist bei den 2—3 tägigen Kulturen am größten. Ein Colistamm ertrug 15 Minuten bei 63°, nicht aber 20 Minuten. Man findet die größte Thermoresistenz, wenn die Ampullen nach Erwärmen ungeöffnet ins Thermostat gestellt werden, wegen Sauerstoffempfindlichkeit der Bacillen nach Erwärmen (*Ørskov*).

In mehreren Versuchen wurde beobachtet, daß die große Thermoresistenz unverdünnter Kulturen 1. von der großen Anzahl von Bakterien und 2. von Schutzstoffen in der Kultur herrührt. Diese Stoffe werden nicht durch Erwärmen auf 63° in 15 Minuten zerstört, sondern bei kurzdauerndem Kochen. Sie passieren nur zum Teil ein Berkefeldfilter und finden sich besonders in einige Tage alten Kulturen; in 11 tägigen Kulturen sind sie verschwunden (die Beobachtungen entsprechen den

von *Bruno Lange* gemachten). Vielleicht ist auch hier die Sauerstoffempfindlichkeit von Bedeutung. Man findet eine große Thermoresistenz in steril gemolkener Milch; diese scheint gegenüber Paratyphus B nicht bactericid zu wirken.

Schließlich wurde die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration untersucht und gefunden, daß zwischen p_H 6—8 die Thermoresistenz unverändert ist, während sie beiderseits schnell abnimmt.

Literaturverzeichnis.

Ayers und *Johnson*, Ability of Colon Bacilli to survive Pasteurisation. Journ. of agricult. research **2**, 321. 1914. — *Ayers* und *Johnson*, A study of the Bacteria which survive Pasteurisation. U. S. Department of Agricult. Bur. of Industry Bull. **161**. 1913. — *Bang, B.*, Om tuberkuløs Mælk. 16. Beretning fra Københavns Landøkonomiske Laboratorium. Zeitschr. f. Tiermed. **17**, 15. — *Bang, B.*, Über die Abtötung der Tuberkelbacillen bei Wärme. Zeitschr. f. Tiermed. **6**, 81. 1902. — *Barthel, Chr.*, und *O. Stenstrom*, Beitrag zur Frage des Einflusses hoher Temperaturen auf Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **30** 429. 1901. — *Barthel* und *Stenstrom*, Weitere Beiträge zur Frage des Einflusses hoher Temperaturen auf Tuberkelbacillen in der Milch. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.. Abt. I. Orig. **37**, 459. 1904. — *Barthel* und *Stenstrøm*, Försök rörande Tuberkelbacillernes Motstandskraft mot Upphetning i Vasale. Medd. 6. från Centralans. f. Försöksvann. paa Jordbruksområdet. — *Barthel* und *Stenstrup*, Langtidspasteuriseringens inverkan pa tuberkelbacillerna i mjölk. Kungl. Landbruks Akad. Afh. 54 Arg. 1915. Medd. 118 från centralanst. f. frösöksväsenat på jordbruksområdet 1915. — *Basenau, Fritz*, Über die Ausscheidung von Bakterien durch die tätige Milchdrüse und über die sogenannten bactericiden Eigenschaften der Milch. Arch. f. Hyg. **23**, 44. 1895. — *Behrens, Martin*, Über die Bedeutungen der Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegen Erhitzung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 38. 1923. — *Campbell-Brown, F. W.*, A critical investigation into the thermal death-point of the Tubercle Bacillus, with special reference to its application to pratical Pasteurisation. Lancet 1923, S. 317. — *Duclaux*, Traité de microbiologie 1898, S. 282. — *Eijkmann, C.*, Die Überlebungskurve bei Abtötung von Bakterien durch Hitze. Biochem. Zeitschr. **11**, 12. 1908. — *Ficker, M.*, Über Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **29**, 1. 1899. — *Ficker, M.*, Über die Resistenz der Bakterien gegenüber dem Trocknen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **59**. 1908. — *Fisher, Bernhard*, Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschrift Robert Kochs 1903, S. 271. — *Focker, A. P.*, Über bakterienvernichtende Eigenschaften der Milch. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **9**, 42. 1896. — *Forster*, Über die Abtötung der Tuberkelbacillen durch Erhitzung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **51**, 417. 1909. — *Gaffky* und *Paak*, Ein Beitrag der sogenannten Wurst- und Fleischvergiftungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **6**, 159. — *van Geuns*, Über das Pasteurisieren von Bakterien. Ein Beitrag zur Biologie der Mikroorganismen. Arch. f. Hyg. **9**, 369. 1889. — *Göbel, Richard*, Über die Beziehungen der Dichte einer Bakterienaufschwemmung und ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Erhitzung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 380. 1923. — *Hecht-Johansen, A.*, Classification of the strains belonging to the Typhoid-Paratyphoid group of bacteria contributions. From the University Institute for General Pathology of Copenhagen. Bd. I. 1923. — *Kolle*,

Milchhygienische Untersuchungen. Klin. Jahrb. **13**, 326. 1905. — *Krumwiede, Charles*, and *W. Carey Noble*, On the claim, that some Typhoid-Paratyphoid strains survive the Milk Pasteurisation. Journ. of infect. dis. **29**, 310. 1921. — *Kuntze*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. **20**. — *Lange, Bruno*, Keimmenge und Desinfektionserfolg. Ein Beitrag zur Methodik von Desinfektionsversuchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, 92. 1922 und S. 249. — *Man, C. de*, Über die Einwirkung von hohen Temperaturen auf die Tuberkelbacillen. Arch. f. Hyg. **18**. 1893. — *Patzschke, Walter*, Über die Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegenüber hohen Temperaturen und das Lobeck-scheVerfahren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **81**, 227. 1916. — *Schultz, J.H.*, und *H. Ritz*, Die Thermoresistenz junger und alter Colibacillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **54**, 283. 1910. — *Swellengrebel, W.*, Über pasteurisierte Milch. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. **12**, 448. 1904. — *Trautmann, H.*, Der Bacillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **45**, 139. 1903. — *Twiss, Edith M.*, The effect of pasteurising on the paratyphoid group. Journ. of infect. dis. 1920, S. 165. — *Walbum, L. E.*, Undersøgelser over Petroleumsæthers og nogle Kulbrinters Indvirkning paa Tyfus-Coligruppens Bakterier. Communications de l'Institut sérotherapique de l'état Danois. — *Ørskov, S. L.*, Les bacilles appartenant aux groupes typhique-paratyphique-paradysentérique et coli, deviennent, apres chauffage, hypersensibles à l'action de l'oxygene atmosphérique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**, Nr. 5. — *Ørskov, S. L.*, Sur la thermorésistance du bacille tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**, Nr. 5.

Beobachtungen an Bacillenträgern im Kriege.

Von

E. Bumke, Berlin.

Mit 7 Textabbildungen.

I. Typhus.

Während des Krieges war ich bis Februar 1917 Bakteriologe und zeitweise auch Stationsarzt der Bacillenträgerstationen des Militärgenesungsheim Spa. Dies wurde mit Typhus-, Paratyphus- und Ruhrrekonvaleszenten der I.—VII. Armee belegt. Unser erster Chefarzt, Prof. *Paul Krause*, hat mit seinen Mitarbeitern dort die Nachkrankheiten des Typhus eingehend studiert und in einer Reihe von Aufsätzen die Beobachtungen an dem reichen Material mitgeteilt. Im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege haben dann *Goldscheider*, *Stintzing*, *Paul Krause*, *Pfeiffer*, *Hübner* zusammenfassend über den Typhus und Paratyphus berichtet. Aber gerade diese Aufsätze veranlassen mich, meine Beobachtungen an Bacillenträgern noch jetzt mitzuteilen, weil sie eine ganze Reihe von neuen Gesichtspunkten bringen und zur Klärung von verschiedenen Fragen beitragen. Ich beabsichtige, in je einem Abschnitt über die epidemiologischen, bakteriologischen, klinischen und serologischen Ergebnisse meiner Beobachtungen bei Typhus-, Paratyphus A- und B-Bacillenträgern zu berichten.

Unter 27 330 Typhus- und Paratyphusgenesenden fanden sich im ganzen 1609 = 6% Bacillenträger, wie die Tab. 1 zeigt. Von diesen waren:

575 = 36% Typhus-,
229 = 14% Paratyphus A- und
805 = 50% Paratyphus B-Bacillenträger.

In Spa wurden noch bei 1057 = 3,9% Krankheitserreger im Stuhl oder Urin nachgewiesen, und zwar wurden 737 = 70% neu festgestellt, während 320 = 30% schon vorher positiv waren. Diese Zahlen zeigen, welche wichtige Arbeit im bakteriologischen Laboratorium des Genesungsheims geleistet worden ist.

Tabelle 1. *Gesamtzahl der Bacillenträger im Genesungsheim Spa.* (Bis Febr. 1917.)

	Als Bacillenträger gekommen	Davon in Spa noch positiv	In Spa neu festgestellte Bacillenträger	Gesamtzahl der in Spa positiven Bac.-Träger	Gesamtzahl aller Bacillenträger
Typhus	174	95	401	496	575
Paratyphus A	124	24	105	129	229
Paratyphus B	574	201	231	432	805
Gesamtzahl	**872**	**320**	**737**	**1057**	**1609**

Im folgenden gebe ich eine Übersicht über mein gesamtes Material. Einzelheiten sind bereits in einer Reihe von teilweise ausführlicheren Arbeiten mitgeteilt worden. Da ich öfter auf diese zurückkomme, bezeichne ich sie mit folgenden Nummern:

1. Heilversuche bei Bacillenträgern. Beitr. z. Klinik d. Infekt.-Kr. **5**, 87. 1916.
2. Desgleichen, Ebenda **8**, 93. 1920. (Zusammen mit *Frhr. von Teubern.*)
3. Desgleichen. Ebenda, S. 137.
4. Zur Frage der Typhusstatistik und Typhusschutzimpfung im Weltkrieg. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 551. 1924.
5. Ein Beitrag zur Klinik und Bakteriologie des Paratyphus A. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **92**, 500. 1924.
6. Niere und Typhus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**, 446. 1925.

1. *Epidemiologie.*

Die Tab. 2 gibt eine Übersicht über die *Gesamtzahl der Typhusbacillenträger* in Spa. Von den 174 Genesenden, die schon als Bacillenträger zu uns kamen, waren 79 nicht mehr positiv; diese werden im folgenden nicht berücksichtigt. Über 80% wurden überhaupt erst in Spa als Bacillenträger festgestellt. Daß im Dezember 1914 nur so wenige gefunden wurden, hatte einen äußeren Grund, daß nämlich das bakteriologische Laboratorium erst im Januar seinen Betrieb voll aufnehmen konnte, weil da erst die nötigen Gerätschaften aus der Heimat eintrafen. Schon die Tabelle zeigt, daß die allergrößte Mehrzahl der Fälle dem Winter 1914—1915 angehört. Von den 47 Fällen, die im Jahre 1916 bis 1917 beobachtet worden sind, sind *nur* 16 tatsächlich *im Jahre* 1916 erkrankt die übrigen schon vorher, also *nur* 3%!

Ich komme damit zu dem *Verlauf des Typhus im Weltkriege.* Der unter 4. erwähnte Aufsatz beschäftigt sich ausführlich mit dieser Frage. Bei seiner Niederschrift war der Bericht von *Pfeiffer* im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege noch nicht erschienen. *Pfeiffer* beschränkt seine Statistik auf die *Todesfälle* an Unterleibstyphus und gibt eine Kurve, die der meinen so völlig entspricht, daß ich mir nicht versagen kann, sie beide auf der Abb. 1 zu vereinen. Die ausgezogene Linie stellt die Typhustodesfälle nach *Pfeiffer* dar, die unterbrochene Linie die Spaer Bacillenträger, wohlgemerkt, nach dem *Monat ihrer*

Tabelle 2. *Gesamtzahl der Typhusbacillenträger.*

		Als Bacillenträger gekommen	Davon in Spa noch positiv	In Spa neu festgestellte Bacillenträger	Gesamtzahl der in Spa positiven Bacillenträger
1914.	Dezember . . .	1	1	10	11
1915.	Januar.	4	4	97	101
	Februar	16	11	89	100
	März	6	5	62	67
	April	27	11	21	32
	Mai	24	16	23	39
	Juni	—	—	10	10
	Juli	4	3	10	13
	August	7	7	8	15
	September . . .	1	1	12	13
	Oktober	5	2	18	20
	November . . .	15	13	9	22
	Dezember . . .	—	—	6	6
	Zusammen . . .	110	74	375	449
1916.	Januar.	18	7	8	15
	Februar	12	3	2	5
	März	6	2	3	5
	April	2	2	1	3
	Mai	3	1	2	3
	Juni	—	—	—	—
	Juli	3	—	1	1
	August	2	1	—	1
	September . . .	1	1	—	1
	Oktober	2	1	4	5
	November . . .	3	—	—	—
	Dezember . . .	7	2	2	4
	Zusammen . . .	59	20	23	43
1917.	Januar.	4	1	3	4
	Februar	1	—	—	—
	Gesamtzahl. . .	174	95	401	496

Erkrankung, nicht nach der Zeit ihrer Feststellung als Bacillenträger. Ich habe eben schon darauf hingewiesen, daß dazwischen ein großer Unterschied ist. Zum Vergleich stellt die dritte, punktierte Linie die Zahlen der monatlichen Zugänge an „Typhus" Genesenden im Genesungsheim Spa dar. Es ergibt sich daraus folgendes:

1. Eine Typhusstatistik, die sich auf die klinischen Diagnosen stützt, ergibt ein ganz falsches Bild. Die punktierte Linie auf Abb. 1 zeigt im Winter 1915/16 eine erneute, sehr erhebliche Zunahme der Typhusfälle, die tatsächlich, wie die beiden anderen Kurven zeigen, gar nicht vorhanden war.

2. Dagegen ergeben sowohl die Zahlen der Todesfälle von *Pfeiffer* als auch meine Beobachtungen an den Bacillenträgern in Spa, daß *nach der großen Epidemie im Winter 1914/15 die Typhuskurve des Weltkrieges nur noch im Herbst 1915 eine leichte Erhebung zeigt. Vom Jahre 1916 an ist er praktisch erloschen. Und das ist der bewundernswerte Erfolg der Typhusschutzimpfung.*

Die Übereinstimmung von *Pfeiffers* Kurve mit der meinen ist um so auffallender, als es sich bei *Pfeiffers* Zahlen um alle Kriegsschauplätze

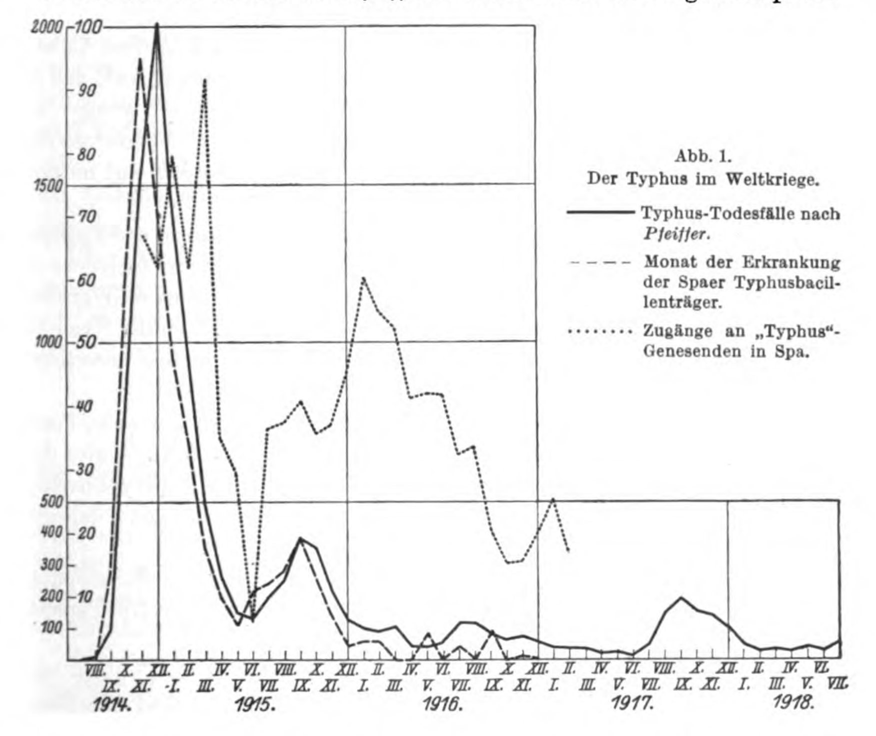


Abb. 1. Der Typhus im Weltkriege.

handelt, bei den meinen dagegen nur um die Westfront. Es ergibt sich daraus, daß, wenigstens soweit meine Beobachtungen reichen, überall die gleichen Verhältnisse bestanden haben.

Daß meine Kurve der von *Pfeiffer* vorausgeht, ist selbstverständlich, weil ich die Zeit der Erkrankung, *Pfeiffer* aber die des Todes angibt. Eine geringe Differenz besteht aber im Jahre 1916. Während meine Kurve nur wenig um den Nullpunkt schwankt, verläuft die von *Pfeiffer* in einer leichten Höhe darüber. Das hat wohl darin seinen Grund, daß auch die Zahlen von *Pfeiffer* sich *nicht* auf nur bakteriologisch geklärte Fälle beziehen. Ich glaube sogar, daß die größte Mehrzahl auch der gestorbenen Fälle nur klinisch, höchstens noch anatomisch festgestellt

worden ist. Das ergibt sich m. E. auch aus den Zahlen selbst, die mir viel zu hoch erscheinen. *Pfeiffer* gibt für das 2.—4. Kriegsjahr noch insgesamt etwa 4000 Todesfälle an. Später berechnet er die Mortalität bei Geimpften mit 0,5%. Demnach müßten wir in den letzten 3 Kriegsjahren noch etwa 800 000 Typhuskrankheiten gehabt haben! Diese Zahl ist selbstverständlich viel zu hoch. Ich komme noch gleich darauf zurück.

Weiterhin zeigt *Pfeiffers* und meine Kurve im Herbst 1917 noch eine leichte Erhebung. Man könnte hier an ein Nachlassen des Impfschutzes denken. Das kommt jedoch nach den statistischen Untersuchungen von *Abel* nicht in Betracht. *Abel* stellt nämlich fest, daß in Preußen seit 1917 die schutzgeimpften Männer bedeutend weniger an Typhus erkrankt sind als vor dem Kriege und auch weniger als die nicht schutzgeimpften Frauen. Im übrigen verweise ich auf meinen 4. Aufsatz.

Um sich auch nur ungefähr ein Bild von der *Gesamtzahl der Typhuserkrankungen im Weltkriege* machen zu können, muß man folgendes in Betracht ziehen. Meine statistischen Erhebungen an dem sehr großen Material in Spa haben ergeben, daß die Diagnose „Typhus" viel zu häufig gestellt worden ist. Für die einzelnen Kriegsjahre berechnet, ergeben sich folgende Zahlen:

Im 1. Kriegsjahre sind 9437 Typhuszugänge in Spa gewesen, Paratyphuszugänge nur vereinzelt in nicht nennenswerter Zahl. Unter den Bacillenträgern waren dagegen 373 Typhus- und 42 Paratyphusfälle. Unter den Zugängen waren also 0%, unter den Bacillenträgern dagegen bereits 11% Paratyphusfälle.

Im 2. Kriegsjah e kamen 10453 Typhus- und 1244 Paratyphusgenesende nach Spa, also 11% Paratyphus. Dagegen wurden 108 Typhus- und 184 Paratyphusbacillenträger = 63% festgestellt.

Im 3. Kriegsjahre hatten wir bis Februar 1917 2942 Typhus- und 3254 Paratyphuszugänge, stellten dagegen 15 Typhus- und 335 Paratyphusbacillenträger fest. Unter den Zugängen war also 53% und unter den Bacillenträgern 96%Paratyphus.

Das Spaer Material ist so groß, daß ich daraus auch allgemeingültige Schlüsse ziehen kann. *Es waren also von den unter der Diagnose „Typhus" laufenden Fällen im 1. Kriegsjahr bereits 11%, im 2. sogar 50% und im 3. immer noch 40% Paratyphusfälle*; für das 4. Kriegsjahr schätze ich den Prozentsatz auf 30%. Ziehen wir diese Prozente in der Typhusstatistik von *Goldscheider* ab, so erhalten wir folgende Zahlen:

1. Kriegsjahr:	39 300	Erkrankungen
2. „ :	15 600	„
3. „ :	10 000	„
4. „ :	14 700	„
Gesamtzahl:	79 600	Erkrankungen.

Wir hätten dann also im Winter 1914/15 etwa 40 000 Erkrankungen an echtem Typhus gehabt, für den ganzen übrigen Rest des Krieges nochmals 40 000 Erkrankungen, statt der Gesamtzahl von rund 112 500 nach *Goldscheider*.

In den Angaben über die Todesfälle stimmen *Pfeiffer* und *Goldscheider* ungefähr überein. Ich schließe daraus, daß auch *Pfeiffers* Zahlen sich nicht auf bakteriologische Diagnosen stützen. Für das 1. Kriegsjahr geben diese Autoren etwa 8000 Todesfälle an; wenn 10% davon Paratyphus gewesen sind, bleiben immer noch 7200 Todesfälle. Für die spätere Zeit stimmen aber die Angaben dieser Autoren nicht. Zieht man die oben von mir angegebenen Prozentsätze von den Todesfällen ab, so erhält man für die weiteren Kriegsjahre statt 4000 etwa 2000 Todesfälle. Rechnet man dagegen bei Geimpften mit einer Mortalität von 0,5%, wie die meisten Kliniker angeben, so kämen nur noch 200 Todesfälle in Betracht. Auf jeden Fall sind auch die Angaben über die Todesfälle viel zu hoch.

Über die *Häufigkeit der Bacillenträger* ergeben sich bemerkenswerte Beziehungen, wenn man die Spaer Zahlen der einzelnen Kriegsjahre mit den oben berechneten Abzügen zusammenstellt. Es ergibt sich dann für *Typhus*:

1.	Kriegsjahr:	8494	Genesende	373	Bacillenträger	= 4,4%,
2.	„	: 5227	„	108	„	= 1,9%,
3.	„	: 1765	„	15	„	= 0,9%.

Aus dem Jahre 1916 stammen tatsächlich nur 16 Bacillenträger, gleichzeitig 4290 Aufnahmen von Genesenden; hier wäre also der Prozentsatz sogar nur noch 0,4%! *Die Typhusimpfung hat also auch zu einem bedeutenden Rückgang des Prozentsatzes an Bacillenträgern geführt.* Das ist ja auch selbstverständlich, weil die Schwere der Krankheit einen wesentlichen Einfluß auf diese Nachkrankheit ausübt.

Für *Paratyphus* ergeben sich folgende Zahlen (eine Trennung von Paratyphus A und B ist dabei nicht möglich):

1.	Kriegsjahr:	944	Genesende	42	Bacillenträger	= 4,4%,
2.	„	: 6470	„	184	„	= 2,8%,
3.	„	: 4431	„	335	„	= 7,6%.

Die Zunahme im 3. Kriegsjahr beruht darauf, daß mehr bakteriologische Untersuchungen vorgenommen wurden und so die häufigen kurzdauernden Stuhlausscheidungen nach Paratyphus mehr erfaßt wurden. Ich komme darauf noch zurück.

Die *Bedeutung der Bacillenträger für die Epidemiologie* wird jetzt wohl von allen Seiten anerkannt. Es sind allein die Dauerausscheider, die die Krankheit weiter verbreiten. Die Maßnahmen zur Erkennung und Schadlosmachung der Dauerausscheider waren aber im Kriege ungenügend und sind es noch heute. Ich werde mehrere Fälle anführen,

die teils durch die vorgeschriebenen drei bakteriologischen Untersuchungen gar nicht als Bacillenträger erkannt, teils als solche zu früh entlassen worden waren. Solche Fälle zeigen, daß die bestehenden sanitätspolizeilichen Vorschriften ungenügend sind. Ich habe in meinem 6. Aufsatz schon ausführlich darüber gesprochen. Vor allem dürfen in Kriegszeiten Dauerausscheider, d. h. Kranke, die $^1/_2$ Jahr nach Beginn die Keime noch ausscheiden, nie wieder zur fechtenden Truppe entlassen werden.

2. *Bakteriologie.*

Das bakteriologische Laboratorium in Spa war vollständig ausgerüstet, so daß wir sämtliche Untersuchungen vornehmen konnten. Die Technik lasse ich hier beiseite und will nur über die Ergebnisse der Untersuchungen bei den Typhusbacillenträgern berichten. Von jedem positiven Fall habe ich eine Tabelle angelegt (vgl. Tab. 4), später auch möglichst die klinischen Daten darauf notiert. Im Winter 1914/15 hatte ich noch keine Zeit dazu; deshalb fehlen sie mir bei den meisten Typhusbacillenträgern. In meinen früheren Aufsätzen (1, 2, 3, 6) habe ich bereits eine Reihe von diesen Tabellen veröffentlicht; die Ergebnisse der Beobachtungen bei den Urinausscheidern sind in meinem 6. Aufsatz ausführlich mitgeteilt. Ich werde mich deshalb hier hauptsächlich mit den Stuhlausscheidern beschäftigen.

Über den *Beginn der Ausscheidung* kann ich nur wenige Angaben machen, weil die meisten Genesenden erst im 4.—5. Krankheitsmonat zum erstenmal untersucht worden sind. Allerdings hat es den Anschein, als ob die *Ausscheidung oft erst sehr spät eingesetzt* hat. So zeigt die Tab. 17 in der 6. Arbeit ein sehr spätes und seltenes Auftreten der Keime im Stuhl, und die folgende Tab. 4 einen einzigen positiven Urinbefund im 5. Krankheitsmonat. Von 84 Stuhlausscheidern, die schon während der Krankheit positiv oder bei denen vorher mehrere Untersuchungen negativ waren, zeigten 29 = 34% einen Beginn der Ausscheidung innerhalb der ersten 10 Wochen, dagegen 51 = 61% innerhalb der nächsten 10 Wochen und 4 = 5% erst in der 21.—24. Krankheitswoche.

Was die *Art der Ausscheidung* betrifft, so lassen sich da folgende Feststellungen machen. Die Typhusbacillen wurden nachgewiesen:

nur im Stuhl	bei 204	Bacillenträgern,
daneben auch im Urin	„ 81	„
nur im Urin	„ 104	„
daneben auch im Stuhl . . .	„ 61	„
in beiden gleichmäßig	„ 35	„

Es waren demnach:

Stuhlausscheider	381 = 79%,
Urinausscheider	281 = 58%,
Stuhl- und Urinausscheider	177 = 37%.

An diesen Zahlen fällt zunächst die *Häufigkeit der Urinausscheider* auf. Diese Frage habe ich bereits in meinem 6. Aufsatz besprochen und dort festgestellt, daß diese hohe Zahl nur für die schweren Erkrankungen im Winter 1914/15 gilt, daß dagegen später die prozentuale Beteiligung der Urinausscheider an der Gesamtzahl der Bacillenträger allmählich auf 12% sinkt; etwa der gleiche Prozentsatz ist bei Paratyphus A und B vorhanden. Diese Gleichheit spricht dafür, daß auch das Krankheitsbild beim Typhus der Geimpften, beim Paratyphus A und B ungefähr gleich schwer ist. Daß überhaupt die Urinausscheidung so häufig war, viel häufiger als bei der Typhusbekämpfung im Südwesten Deutschlands vor dem Kriege, hatte weniger in den besonderen Verhältnissen des Krieges seinen Grund als darin, daß hier nur Männer in Betracht kamen. Unter den Bacillenträgern der Typhusbekämpfung befanden sich dagegen 72—73% Frauen und Kinder; und Frauen sind ja bekanntlich für eine Erkrankung des Lebersystems und damit zur Stuhlausscheidung disponiert.

Weiterhin fällt die *Häufigkeit der gleichzeitigen Ausscheidung im Stuhl und Urin* auf. Von 194 Bacillenträgern, die *längere* Zeit beobachtet worden sind, fanden sich die Krankheitskeime sogar:

nur im Stuhl	in 57	Fällen	= 29%,
daneben auch im Urin	„ 58	„	= 30%,
nur im Urin	„ 19	„	= 10%,
daneben auch im Stuhl . . .	„ 51	„	= 26%,
im Stuhl und Urin gleichmäßig .	„ 9	„	= 5%.

Von diesen waren also 118 = 61% gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider. Demnach ist, wenigstens im ersten Jahre seit Beginn der Erkrankung, eine reine Ausscheidung, nur im Stuhl oder im Urin, verhältnismäßig selten. Nur 29% schieden die Keime allein im Stuhl und nur 10% der Dauerausscheider allein im Urin aus. Dagegen ist *über die Hälfte der Dauerausscheider gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider.* Die Ursache dafür ist gleichfalls die Schwere der Krankheit, denn bei Paratyphus haben wir das lange nicht so oft gesehen.

Von den 485 Bacillenträgern, von denen ich eine bakteriologische Tabelle besitze, waren 244, also die Hälfte, nur einmal positiv, 107 waren zweimal und 65 dreimal positiv.

Bei den Dauerausscheidern war die Art der Ausscheidung eine verschiedene und auch eine wechselnde. Nur selten sahen wir eine stets regelmäßige und starke Ausscheidung. Öfter war sie zunächst stark und wurde dann schwächer, schien in einzelnen Fällen schließlich sogar aufzuhören. Es gibt ja monate- und jahrelange Pausen. In anderen Fällen war die Ausscheidung zunächst sehr spärlich und wurde erst später reichlicher. Schon oben habe ich darauf hingewiesen, daß in einzelnen Fällen die Ausscheidung überhaupt sehr spät einsetzt. Als

Beispiele dafür verweise ich auf die Tab. 11 im 1. Aufsatz, wo die zunächst spärliche Stuhlausscheidung erst im 5. Krankheitsmonat reichlicher wurde, sowie die Tab. 7 im 2. Aufsatz, wo der Kranke sogar zwischendurch ein halbes Jahr als „geheilt“ wieder an der Front war (ähnlich die Fälle 2 und 3 dieses Aufsatzes s. u.). Auch die folgende Tab. 4 zeigt zuerst eine sehr spärliche, vom 5. Monat an eine sogar sehr reichliche Ausscheidung. Wieder in anderen Fällen wechseln Perioden mit reichlicher und spärlicher Ausscheidung häufig ab. Schließlich scheint in einzelnen Fällen die Ausscheidung dauernd nur sehr spärlich zu sein. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die *Ausscheidung selten regelmäßig, meist periodisch* ist.

Über die *Dauer der Ausscheidung* fehlen mir leider von den meisten Bacillenträgern nähere Angaben, weil wir in Spa nicht genug Platz hatten, um die positiven Fälle monatelang beobachten zu können. Viele wurden als Bacillenträger in entsprechende Heimatlazarette überführt, und nur von wenigen habe ich Nachricht über ihr weiteres Schicksal. Von 39 Stuhl- und 32 Urinausscheidern ist mir bekannt, daß sie minde-

Tabelle 3. *Dauer der Ausscheidung.*

	Als *geheilt* entlassen		Als *ungeheilt* entlassen	
	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin
positiv bis 4. Woche	10	6	—	—
" " 8. "	4	1	—	—
" " 6. "	10	3	—	—
" " 7. "	9	5	1	2
" " 8. "	11	12	—	2
" " 9. "	16	6	3	—
" " 10. "	13	6	5	3
" " 11. "	14	8	6	8
" " 12. "	15	10	6	2
" " 13. "	10	13	12	2
Gesamtzahl I. Quartal:	112	70	33	19
positiv bis 14. Woche	11	4	12	8
" " 15. "	7	7	13	9
" " 16. "	4	4	26	14
" " 17. "	2	2	15	15
" " 18. "	4	4	13	9
" " 19. "	4	3	10	12
" " 20. "	1	—	14	12
" " 21. "	—	4	12	9
" " 22. "	1	—	13	10
" " 23. "	1	1	10	5
" " 24. "	2	—	2	1
" " 25. "	—	—	1	2
" " 26. "	—	2	—	3
Gesamtzahl I. Halbjahr	149	101	174	128

stens ein halbes Jahr lang die Krankheitskeime ausgeschieden haben, die meisten davon sogar über 1 Jahr, einzelne 2—20 Jahre. Die übrigen Fälle habe ich auf der Tab. 3 zusammengestellt, die Geheilten und Ungeheilten getrennt und nach der Dauer der Ausscheidung geordnet. Die Gesamtzahl ist größer als die Zahl der Bacillenträger überhaupt, weil ja diejenigen, welche im Stuhl und im Urin Typhusbacillen ausgeschieden haben, doppelt aufgeführt sind. Nach dieser Tabelle und einem genauen Studium meiner bakteriologischen Tabellen schätze ich die Aussichten für das Aufhören der Bacillenausscheidung folgendermaßen:

Tabelle 4.

Pat. 540. 39jähr. San.-Utoffz. Erkrankt 16. VII. 1915. Krankengeschichte fehlt mir.

Datum	Stuhl		Urin	
	Pa. B.	Ty.	Pa. B.	Ty.
21. VIII. 1915	+			
27. IX. 1915	+			
9. X. 1915	—		—	
11. X. 1915	—		—	
15. X. 1915	—		—	
17. X. 1915	—		—	
22. X. 1915	—		—	
26. X. 1915	+		—	
29. X. 1915	++		—	
2. XI. 1915	—		—	
4. XI. 1915	—		—	
16. XI. 1915	—	+	—	
20. XI. 1915	+	—	—	
26. XI. 1915	—	—	—	
30. XI. 1915	—	++	—	++
2. XII. 1915	—	++	—	—
4. XII. 1915	—	+	—	—
6. XII. 1915	++	++	—	—
8. XII. 1915	++	++	—	—
9. XII. 1915	—	—	—	—
10. XII. 1915	++	++	—	—
14. XII. 1915	++	++	—	—
16. XII. 1915	++	++	—	—
18. XII. 1915	+++	—	—	—
20. XII. 1915	++	++	—	—
21. XII. 1915	+++	+	—	—
23. XII. 1915	++	++	—	—
27. XII. 1915	+++	+	—	—
30. XII. 1915	+++	—	—	—
4. I. 1916	+++	++	—	—
7. I. 1916	++	++	—	—
10. I. 1916	+++	+	—	—
12. I. 1916	++	—	—	—
14. I. 1916	entlassen als Dauerausscheider.			

Im ersten Vierteljahr seit Beginn der Erkrankung werden etwa 40 bis 50% der Bacillenträger wieder bacillenfrei, im zweiten weitere 10—20%. Dauerausscheider werden 30—40%. Zwischen Stuhl- und Urinausscheidern bestehen hierbei keine Unterschiede.

Erwähnen möchte ich hier noch, daß wir bei einer ganzen Reihe von Fällen noch andere Krankheitserreger neben den Typhusbacillen gefunden haben, teilweise gleichzeitig, teilweise nacheinander. Der interessanteste Fall ist der Kranke, dessen bakteriologische Befunde die Tab. 4 zeigt. Bei ihm wurden zunächst im Stuhl Paratyphus B-Bacillen gefunden; vom 4. Monat an waren daneben stets Typhusbacillen vorhanden. Später wuchsen auf seinen Platten nur diese beiden Keime, Paratyphus B meist reichlicher. Die Zahl der + auf der Tabelle gibt ungefähr die Menge der Keime an. Einmal fanden sich auch in seinem Urin Typhusbacillen. In anderen Fällen wurden ganz selten neben Typhus- auch Paratyphus B-Bacillen gefunden. Ein Soldat (774), der am 7. III. 1916 erkrankt war, und in dessen Blut am 13. III. Paratyphus A-Bacillen nachgewiesen wurden, schied zunächst 5 Monate lang diese Keime im Stuhl aus; im 8. Krankheitsmonat wurden dann fünfmal Typhusbacillen im Stuhl gefunden. In den Abschnitten über Paratyphus komme ich auf diese Befunde noch zurück.

3. Klinik.

Das Bild des klassischen Typhus, welches die Fälle vom Winter 1914/15 zeigten, soll hier nicht besprochen werden. Auch nicht die Nachkrankheiten, die als Grundlage der Dauerausscheidung in Betracht kommen. Die Beziehungen zwischen Niere und Typhus habe ich bereits in meinem 6. Aufsatz ausführlich dargestellt und die Grundlage der Dauerausscheidung im Urin in der Absceßbildung in den Nieren gesehen. Die Stuhlausscheidung wird meist von der Gallenblase aus unterhalten. Ich will an dieser Stelle nur betonen, daß auch dieses Organ, ebenso wie das Nierenbecken, meist *sekundär* erkrankt, und daß die eigentliche Quelle der Stuhlausscheidung in der Leber liegt. Es sind hier dieselben Verhältnisse vorhanden wie beim uropoetischen System; ich verweise auf die ausführliche Darstellung von *Posselt* in den Ergebnissen von *Lubarsch-Ostertag* und komme unten noch darauf zurück.

Hier soll nur das Krankheitsbild Erwähnung finden, das wir im Kriege erst kennengelernt haben, der sog. Impftyphus. Schon oben habe ich erwähnt, daß von den 32 neuen positiven Fällen, die wir in Spa von März 1916 bis Februar 1917 festgestellt haben, nur 16 Erkrankungen im Jahre 1916 waren. In 4 Fällen handelte es sich um Rezidive, die also als Bacillenträger nicht in Betracht kommen. 4 waren bereits vor dem Kriege typhuskrank gewesen, 3 im Jahre 1914 und 4 1915; einer war angeblich überhaupt nicht krank gewesen. Die Fälle aus dem

Jahre 1916 zeigten folgenden Krankheitsverlauf (von zweien fehlen mir die klinischen Daten):

3 Fälle zeigen ein *schweres* Krankheitsbild. Von diesen war aber einer überhaupt nicht schutzgeimpft, einer nur einmal und einer nur dreimal. Diese kommen also als „Impftyphen“ überhaupt nicht in Betracht.

7 Fälle = 71% hatten einen *mittelschweren* Verlauf. 3 zeigen das Bild eines mittelschweren Typhus, 3 die „chronische Form“, auf die *Krehl* in Warschau besonders aufmerksam gemacht hat und einer einen sog. Lebertyphus.

4 Fälle = 29% haben einen ganz leichten Typhus durchgemacht.

Zur Erläuterung des eben Gesagten teile ich einige von den Krankengeschichten mit.

Fall 1. (960) 39jähr. Lokomotivführer in Belgien, wurde nach Tod eines Kindes in seinem Quartier an Typhus als Bacillenträger erkannt. Er gibt an, vor 20 Jahren an „gastrischem Fieber“ gelitten zu haben, im Juli 1914 hatte er Gallenkoliken.

12. VII. 1916. Erholungsstätte Eecloo. Dauernd Wohlbefinden. Im Stuhl fast regelmäßig Typhusbacillen.

30. IX. Eintägige Temperatursteigerung auf 38,4°, gleichzeitig 4 Tage Durchfall. Sonst Temperatur und Stuhl stets normal. Widal 1 : 400.

29. X. Genesungsheim Spa. Widal 1 : 200. Gallenblasengegend druckempfindlich.

2. XII. Regelmäßig reichlich Typhusbacillen im Stuhl. Als Dauerausscheider abtransportiert.

Hier liegt also der Typhus 20 Jahre zurück, und es besteht als Grundlage der Dauerausscheidung im Stuhl eine chronische Gallenblasenentzündung.

Fall 2. (770) 28jähr. Garde-Gren., machte Oktober 1914 einen schweren Typhus durch, war dann Bacillenträger und wurde schließlich (Mai 1915) als geheilt zur Truppe entlassen.

Februar und März 1916 Kolikanfälle mit Erbrechen.

8. III. 1916. Feldlazarett Beaulieu. Leber geschwollen, Gallenblase als längliche pralle Geschwulst fühlbar. Im Urin Eiweiß und Gallenfarbstoff.

15. III. Im Stuhl Typhusbacillen. Behandlung mit Tierkohle und Jodtinktur.

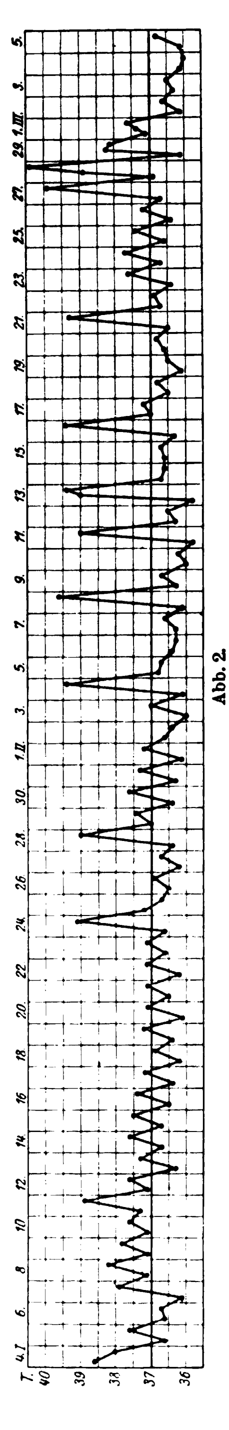
29. V. Genesungsheim Spa. Gallenblasengegend druckempfindlich. Alb. —. Widal 1 : 200.

Die Bacillenausscheidung ist zunächst sehr schwach; von den ersten 28 bakteriologischen Untersuchungen zeigen nur 5 einen spärlichen positiven Befund. Von September an lassen sich meist reichlich Typhusbacillen im Stuhl nachweisen und von Oktober an fast stets Reinkulturen. Gerade in diese Zeit fällt eine Behandlung mit Cupronat.

14. XI. Widal 1 : 200.

2. XII. Der Kranke wird als Dauerausscheider entlassen.

Auch hier liegt also der Dauerausscheidung ein Gallenleiden zugrunde. Der Kranke ist 1915 bereits als geheilt angesehen worden, wahrscheinlich waren 10 Untersuchungen hintereinander negativ ausgefallen.


Abb. 2

Die lange Beobachtung bei uns hat gezeigt, daß die Ausscheidung eine periodische ist.

Fall 3. (776) 37jähr. Wehrmann, hat als Kind Scharlach und Diphtherie durchgemacht. Schon als Lehrling litt er an Schmerzanfällen in der Magengegend, die sich in späteren Jahren oft wiederholt haben. Gelbsucht war nie damit verbunden. Im Januar 1915 machte er angeblich einen leichten Typhus durch und wurde im Mai wieder dienstfähig. Typhusimpfungen angeblich 3mal im Februar 1915 und 2mal im August. Im November 1915 traten zum erstenmal Schmerzanfälle mehr in der Lebergegend auf, ohne Gelbsucht. Am 21. XII. kam er zwecks Anfertigung eines Gebisses in das Kriegslazarett Grandpré.

4. I. 1916. Seit 4 Tagen Appetitlosigkeit, Schüttelfrost, Kopf- und Leibschmerzen, besonders in der Magengegend, Brennen beim Wasserlassen. Fieberverlauf s. Abb. 2. Zunge stark belegt, Leib aufgetrieben, gespannt, überall druckempfindlich, Milz deutlich fühlbar.

6. I. Seuchenlazarett Inor. Abmagerung. Leber überragt den Rippenbogen. Alb. —, Urobilin +, Urobilinogen +.

8. I. Gestern Abend Schmerzanfall mit Würgen von Nahrungsstoffen und Schmerzen im Epigastrium. Ikterus. Leberrand geschwollen und druckempfindlich. Urobilinurie.

9. I. Im Stuhl Typhusbacillen.

13. I. Noch immer stark ikterische Hautfärbung. Leib weich, nicht aufgetrieben, Milz deutlich fühlbar, Leber vergrößert und druckempfindlich. Etwas Durchfall. Widal 1 : 2000.

19. I. Zunge rein, Ikterus etwas abgeblaßt. Die leicht druckempfindliche Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

24. I. Neuer Schmerzanfall in der Lebergegend.

30. I. Seit 3 Tagen vermehrte Schmerzen. Temperaturanstieg. Ikterus wieder deutlich.

4. II. Neue Fieberzacke mit starkem Ikterus und geringen Schmerzen. Gallenblasengegend nur im Anfall deutlich druckempfindlich.

5. II. Im Stuhl wieder Typhusbacillen.

15. II. In der letzten Woche 3 Fieberanfälle mit Schüttelfrost und starkem Ikterus. Teilweise, aber nicht immer Schmerzen in der Lebergegend und unvollkommen entfärbter Stuhl. Dauer der Anfälle 4—6 Stunden. Blutgalle in einem Anfall negativ.

21. II. Neuer Anfall mit starken Schmerzen. Blut wieder keimfrei.

25. II. Im Stuhl Reinkultur von Typhusbacillen.

1. III. Seit 3 Tagen hohe Temperaturen mit starken Schmerzen, Schwitzen, Erbrechen. Aussehen schlecht. Ikterus. Harn bierbraun. Puls auffallend langsam und klein. Leib stark gespannt, besonders rechts sehr druckempfindlich.

11. III. Der Ikterus ist fast verschwunden. Keine Schmerzen, keine Druckempfindlichkeit mehr.

8. IV. Nach 2 negativen Untersuchungen im Stuhl wieder Typhusbacillen. Wohlbefinden. Gallenblasengegend noch etwas druckempfindlich.

17. IV. Genesungsheim Spa. Ernährungszustand noch etwas reduziert. Kein Organbefund.

29. IV. Gestern Mittag starke Kolik von etwa 3stündiger Dauer. Stuhl acholisch; die Stühle der letzten Tage enthalten wieder reichlich Typhusbacillen.

30. IV. Im Stuhl mehrere, bis kirschkerngroße Gallensteine.

24. V. Der Kranke ist weiter anfallsfrei geblieben, er scheidet in seinem Stuhl periodisch Typhusbacillen aus. Letzter positiver Befund am 15. V. Dauer der Ausscheidung jetzt 14 Monate.

27. V. Bacillenträgerlazarett Köln. Widal 1 : 25 600.

11. VIII. Nachdem 14 bakteriologische Stuhluntersuchungen negativ ausgefallen sind, wird der Kranke als felddienstfähig zur Truppe entlassen.

Ich habe diesen Fall so ausführlich mitgeteilt, weil es ein besseres Beispiel in jeder Beziehung für einen Dauerausscheider nicht gibt. Der Kranke wird zunächst nach Überstehen seines Typhus, der, obwohl eine Schutzimpfung noch nicht vorgenommen worden ist, leicht verläuft, gar nicht als Bacillenträger erkannt. Die nur dreimalige bakteriologische Untersuchung ist eben nicht genügend. Weiterhin ist typisch, daß der Kranke zunächst gar keine Beschwerden hat. Dies „typische“ Bild kennen wir aus zahlreichen Beobachtungen in Spa. Erst nach einem *Jahre* treten, nun sogar sehr schwere Erscheinungen auf. Sicher ist eine Cholecystitis vorhanden gewesen; ob daneben auch die Leber etwa mit einem Absceß beteiligt war, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Der Fieberverlauf und das Ansteigen des Widal sprechen dafür. Jetzt erst wird die Ausscheidung von Typhusbacillen im Stuhl festgestellt, die dann 5 Monate anhält. Dann werden 2 Monate lang keine Keime mehr nachgewiesen. M. E. hätte der Kranke aber niemals wieder zur Truppe entlassen werden dürfen.

Fall 4. (725) 23jähr. Utffz. Bei Massenuntersuchungen werden Typhusbacillen gefunden.

4. II. 1916. Seuchenlazarett Sedan. Angeblich nie krank. Kein Befund.

15. II. Genesungsheim Spa. Im Urin Typhusbacillen. Widal 1 : 1600.

9. III. Nach 7 negativen Untersuchungen wird der Kranke als felddienstfähig zur Truppe entlassen.

Der Fund der Krankheitserreger im *Urin* und der hohe Agglutinationstiter sprechen hier unbedingt für einen typhösen Infekt. Der Kranke durfte noch nicht als geheilt angesehen werden.

Ich komme nunmehr zu Fällen aus dem Jahre 1916 und beginne mit einem schweren Krankheitsbild.

Fall 5. (805) 29jähr. Fuß-Art. Diensteintritt 1. VIII. 1914. Früher nie krank. Typhusimpfung 3mal im September 1915. Seit 23. V. 1916 Durchfall, Leibschmerzen und Fieber bis 39,5°.

31. V. Seuchenlazarett Inor. Zunge dick belegt, Milz groß und derb, Stuhl wässerig mit etwas Schleim.

11. VI. Temperatur angestiegen. Im Blut Typhusbacillen.

19. VI. Langsamer Temperaturabfall. Etwas Schwindel, sonst gutes Allgemeinbefinden. Geringe Bronchitis.

26. VI. Entfiebert. Wohlbefinden.

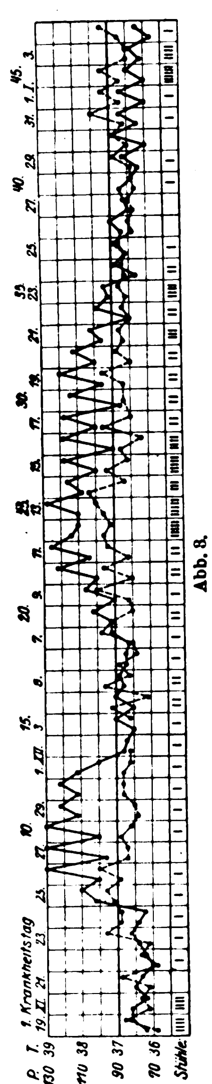


Abb. 8.

7. VII. Pat. steht auf. Allgemeinzustand reduziert. Leber überragt den Rippenbogen.

8. VII. Genesungsheim Spa. Klagt Müdigkeit. Leber vergrößert.

15. VII. Im Stuhl zahlreiche Typhusbacillen.

Später werden Typhusbacillen nicht mehr gefunden, nur noch 3 mal Para. B-Bacillen. Der Kranke wird dann als geheilt entlassen.

Fieberdauer über einen Monat, sonst komplikationsloser Verlauf. Ich führe diesen verhältnismäßig schweren Fall hier nur an, weil er der schwerste unter den Bacillenträgern aus dem Jahre 1916 ist. Die beiden anderen schwer Erkrankten waren entweder gar nicht, oder nur einmal schutzgeimpft; auch bei diesem sind nur *drei* Impfungen vorgenommen worden, statt der damals schon allgemein durchgeführten 5—6 Injektionen.

Der nächste Fall stellt das typische Krankheitsbild beim Schutzgeimpften dar. Die Abb. 3 zeigt die ganze Fieberkurve des Kranken, der ursprünglich wegen einer Verletzung im Lazarett war.

Fall 6. (1251) 35jähr. Res. Typhusschutzimpfung 4 mal. Seit 13. XI. 1916 in einem Kriegslazarett wegen einer Verletzung am Schienbein. Seit 19. XI. Durchfall.

27. XI. Seit vorgestern Fieber bis 39° (s. Abb. 3), Zunge belegt. Milz vergrößert. Blut steril. Widal 1 : 50.

2. XII. Seuchenlazarett Sedan. Starke Bronchitis. Puls 120. Milz fühlbar. Keine Roseolen. Im Stuhl Reinkultur von Typhusbacillen.

9. XII. Alb. —, Diazo —. Die vorher schon 5 Tage normale Temperatur beginnt wieder zu steigen; es entwickelt sich ein Rezidiv von längerer Dauer als die eigentliche Krankheit.

17. I. 1917. Genesungsheim Spa. Stuhl noch unregelmäßig, Puls 96. Etwas Tenesmus. Gallenblasengegend druckempfindlich.

3. II. Aggl.: Ty. 1 : 1600 (25 600), eign. St. 1 : 200 (1600). Im Stuhl regelmäßig Typhusbacillen.

16. III. Nach einer kurzen Pause im Stuhl wieder mehrmals Typhusbacillen. Der Kranke wird nach fast 4 monatiger Ausscheidung in ein anderes Bacillenträgerlazarett überführt.

Der typische Impftyphus also mit einem Rezidiv. Der nächste Fall zeigt einen ganz atypischen Verlauf, den sog. chronischen Typhus.

Fall 7. (714) 31 jähr. Gefr. Typhusimpfung 3 mal im Januar/Februar 1915. Klagt seit dem 7. I. 1916 über Schmerzen im linken Bein, besonders im Knie.

23. I. Feldlazarett Olizy. Kein Befund. Plattfußeinlagen.

17. II. Die Temperatur, die bereits am 4. II. erhöht war, ist gestern auf 38° gestiegen (s. Abb. 4). Zunge feucht, kein Milztumor, über beiden Lungen katarrhalische Geräusche. Diagnose: Erkältung?

22. II. Temperatur meist subfebril. Wenig schleimiger Auswurf. Milz vergrößert, Puls relativ verlangsamt. Typhusverdacht.

Seuchenlazarett Inor. Zunge belegt, Rand frei. Milz nicht vergrößert. Diagnose: Grippe.

1. III. Temperatur noch gelegentlich subfebril. Pat. steht auf, klagt noch über Leibschmerzen und Gliederreißen. 3 bakterielle Stuhluntersuchungen negativ.

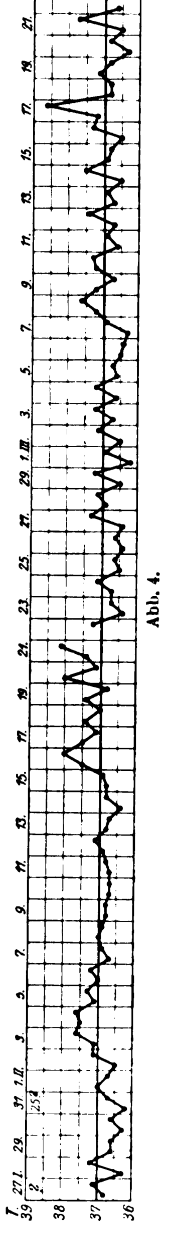
23. III. Temperatur noch häufig erhöht. Im Stuhl Spuren von Blut und Schleim. Allgemeinzustand unbefriedigend. Diagnose: chronische Ruhr.

Genesungsheim Spa. Tachykardie, sonst o. B.

7. IV. Im Stuhl Typhusbacillen. Seit einigen Tagen starke Schmerzen beim Stuhlgang.

10. IV. Temperatur bis über 39°. Es bildet sich ein perianaler Absceß.

6. VII. Nach 15 negativen bakteriellen Untersuchungen wird Pat. als geheilt entlassen.


Abb. 4.

Schließlich sei noch ein Fall von Typhus ambulatorius mitgeteilt.

Fall 8. (775) 24jähr. Musk. Leidet seit Ende Januar 1916 an Kopfschmerz, Schwindel, Durchfall, Rückenschmerzen, will zeitweise Fieber gehabt haben.

28. II. Kriegslazarett Stenay. Temperatur normal, kein Befund.

4. III. Im Urin Typhusbacillen. Milztumor.

11. III. Im Urin wieder Typhusbacillen.

6. IV. Genesungsheim Spa. Gallenblasengegend druckempfindlich, sonst o. B. Im Stuhl zahlreiche Typhusbacillen.

18. VII. Im Stuhl noch mehrmals Typhusbacillen. Als Dauerausscheider entlassen.

Alle Fälle aus dem Jahre 1916 zeigen also einen verhältnismäßig leichten Verlauf. Nur einen Fall habe ich als schwer bezeichnet, weil hier das Fieber 4 Wochen anhielt und der Allgemeinzustand des Kranken dadurch erheblich reduziert wurde. *Goldscheider* fand an einem größeren Krankenmaterial im Winter 1915/16 den Typhus gravissimus und gravis in 4%, Typhus levis in 26% und den Typhus levissimus und abortivus in 70%. Wenn meine Zahlen nicht ganz so günstig sind, so hat das zunächst darin seinen Grund, daß meine Fälle als künftige Bacillenträger einen verhältnismäßig schwereren Verlauf zeigten. Dann aber stützte sich *Goldscheider* bei seinen Diagnosen fast nur auf klinische Merkmale; sein Material ist also vom bakteriologischen Standpunkte aus nicht einwandfrei. Ich habe schon oben darauf hingewiesen, daß zu dieser Zeit unter den Fällen, die mit der

Diagnose „Typhus“ zu uns kamen, sich 50% Paratyphen befanden. Das aber ist sicher, daß der *klassische* Typhus durch die Schutzimpfung aufgehört hatte zu existieren.

Von den 16 Bacillenträgern aus dem Jahre 1916 wurden 4 geheilt, 4 wurden Dauerausscheider und 8 wurden nach mehreren positiven Befunden in andere Lazarette überführt. Die Aussicht, Dauerausscheider zu werden, ist demnach bei diesen Fällen ebenso groß wie bei den Bacillenträgern vom Winter 1914/15. Die Prognose des Bacillenträgertums ist also bei Geimpften nicht günstiger. Wohl aber werden viel weniger Genesende Bacillenträger; der Prozentsatz ist, wie ich oben ausgeführt habe, von etwa 4 auf 0,4% zurückgegangen.

Tabelle 5. *Höhe der Widalschen Reaktion.*

	Bei *Typhus*-Genesenden	Bei *schutzgeimpften* Paratyphus-Genesenden
negativ	8	45
1 : 40	1	—
1 : 50	2	16
1 : 80	2	—
1 : 100	1	65
1 : 160	6	—
1 : 200	8	75
1 : 320	14	—
1 : 400	13	53
1 : 500	3	12
1 : 640	6	—
1 : 800	7	40
1 : 1 000	—	4
1 : 1 280	16	—
1 : 1 600	6	25
1 : 2 000	7	—
1 : 2 560	2	1
1 : 3 200	2	—
1 : 4 000	5	—
1 : 6 400	—	2
1 : 8 000	1	—
1 : 12 800	2	3
1 : 16 000	1	—
1 : 25 600	1	—
1 : 51 200	—	1
Gesamtzahl:	114	342
Also: *negativ* (einschl. 1 : 80)	13 = 11%	61 = 18%
positiv, und zwar	101 = 89%	281 = 82%
schwach positiv	51 = 45%	205 = 60%
stark positiv (1 zu 800 u. darüber)	50 = 44%	76 = 22%

4. Serologie.

Meine Beobachtungen stützen sich auf 114 serologische Untersuchungen bei Typhusbacillenträgern und -rezidiven; zum Vergleich mögen 342 Austitrierungen mit Typhusbacillen bei Paratyphusgenesenden dienen, bei denen neben der Impfreaktion noch die Wirkung des paratyphösen Infektes in Betracht kommt. Diese Fälle sind nach der *Höhe des Agglutinationstiters* auf der Tab. 5 zusammengestellt. Schon diese Zusammenstellung zeigt, daß die *Widal*sche Reaktion *bei Geimpften als diagnostisches Mittel nicht in Betracht* kommt. Es besteht zwar ein Unterschied zwischen den Typhus- und Paratyphusfällen, bei den

Tabelle 6. *Widalsche Reaktion* (zeitlicher Ablauf).

Zeit seit Beginn der Krankheit	*Negativ* (einschl. 1 : 50)	*Positiv*	Stark positiv (1 : 800 und darüber)
1. Monat	3 = 60%	2 = 40%	0
2. ,,	1 = 14%	6 = 86%	3 = 43%
3. ,,	1 = 10%	9 = 90%	6 = 60%
4. ,,	1 = 6%	16 = 94%	9 = 53%
5. ,,	1 = 9%	11 = 91%	8 = 73%
6. ,,	2 = 15%	11 = 85%	5 = 38%
später	3 = 14%	19 = 86%	6 = 27%

echten Typhen sind weniger negative und mehr hoch agglutinierende Fälle, jedoch ist dieser Unterschied so gering, daß die *Widal*sche Reaktion damit jede praktische Bedeutung verloren hat. Es wird immer wieder darauf hingewiesen, daß bei Schutzgeimpften das *Ansteigen des Agglutinationstiters* verwertet werden kann. Die Tab. 6 zeigt den zeitlichen Ablauf des Agglutinationsphänomens bei meinen Typhusbacillenträgern. Wir sehen hier, daß *im ersten Krankheitsmonat* 60% *der Fälle einen negativen Widal* haben und daß weiter der *Agglutinationstiter erst im vierten Monat seine höchsten Werte erreicht.* Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen, was vielleicht darin seinen Grund hat, daß es sich hier um Bacillenträger handelt. *Fornet* sagt im Kolle-Wassermann, daß die *Widal*sche Reaktion gewöhnlich am 7.—10. Tage nach Beginn der Erkrankung auftritt, die höchsten Werte (1 : 1000—5000) bei Beginn der Rekonvaleszenz erreicht und dann wieder ziemlich schnell absinkt. Für die Beurteilung des Verhaltens während der Krankheit ist bei meinem Material die Zahl der Fälle wohl zu klein; ich werde beim Paratyphus darauf zurückkommen. Das aber ist sicher, daß, wenigstens bei Bacillenträgern, die höchsten Agglutinationswerte erst im 3.—5. Monat seit Beginn der Krankheit erreicht werden.

Setzt schon dieser Umstand die Bedeutung der *Widal*schen Reaktion für die Stellung der Diagnose während der eigentlichen Krankheit herab, so kommt als Wichtigstes noch die *sehr starke Bildung von Typhusnebenagglutininen bei einem Paratyphusinfekt* hinzu. Schon die Tab. 5 zeigt diese interessante Erscheinung. Bei Infektionen mit Paratyphus A-Bacillen ist der Titer für Typhus häufig sogar höher als für die eigentlichen Krankheitserreger, wohlgemerkt, bei unseren schutzgeimpften Soldaten. Ich komme darauf im Abschnitt über Paratyphus A noch zurück. Auch beim Paratyphus B sehen wir fast regelmäßig einen Anstieg des Typhustiters, jedoch sind die Werte für Paratyphus B gewöhnlich höher. Als Beispiel mögen die folgenden Untersuchungen bei einem Paratyphus B-Dauerausscheider (Pat. 858) dienen:

15. Tag:	Para. B	1 : 200,	Ty. negativ
58. ,, :	,,	1 : 1600,	,, 1 : 800
151. ,, :	,,	1 : 400,	,, (1 : 200)

In den folgenden Fällen verliert die serologische Untersuchung jede Bedeutung, weil die Mitagglutination ebenso hoch oder sogar höher ist als die Hauptagglutination.

Pat. 921.	Para. B-Stuhlausscheider:			
9. Tag:		Aggl.: B 1 : 800	Ty. 1 : 100	
13. „ :	Blut + B	1 : 800	1 : 100 (200)	
18. „ :		1 : 400 (800)	1 : 400 (800)	
23. „ :		1 : 800	1 : 400 (800)	
90. „ :		1 : 800	1 : 800	
119. „ :		1 : 400	1 : 400	
Pat. 967.	Para. B-Urin-Dauerausscheider:			
8. Tag:	Blut + B	Aggl.: B 1 : 200	Ty. 1 : 100	A 1 : 50
13. „ :	„ + B	1 : 200	negativ	1 : 100
44. „ :	„ + B	1 . 100	1 : 500	negativ
128. „ :		1 : 1600	1 : 800	(1 : 100)
Pat. 804.	Para. B-Stuhlausscheider:			
29. Tag:	Blut + B	Aggl.: B 1 : 200	Ty. 1 : 400	
119. „ :		1 : 200	1 : 1600	

Alle diese Beobachtungen bestätigen den oben aufgestellten Satz, daß die *Widal*sche Reaktion als Hilfsmittel für die Diagnose während der Krankheit bei Schutzgeimpften nicht mehr in Betracht kommt. *Nur in der Rekonvaleszenz besitzt sie einen anamnestischen, aber auch noch sehr vorsichtig zu beurteilenden Wert.*

Zwei Dinge erwähne ich schließlich noch, die mir bei den Typhusbacillenträgern aufgefallen sind. Zunächst das Verhalten der *Widal*schen Reaktion bei intramuskulär mit Autovaccine behandelten Fällen (vgl. Arb. 1). Auf Tab. 7 habe ich die Titer aufgeführt, und zwar fand die Behandlung zwischen der ersten und zweiten Untersuchung statt. In 3 Fällen sehen wir eine Abnahme des Agglutinationstiters, bei dem vierten dagegen eine allmähliche und starke Steigerung, aber nur für den *eigenen* Stamm. Ferner habe ich auf dieser Tabelle noch weitere Fälle aufgeführt, bei denen eine starke Differenz in der Höhe des Agglutinationstiters zwischen dem eigenen und einem fremden Stamm vorgelegen hat. Dies Verhalten ist ziemlich häufig; es fand sich in 30% der mit beiden Stämmen untersuchten Fälle. Meist ist die Agglutininbildung mit dem fremden Stamm stärker als mit dem eigenen, in einzelnen Fällen ist es aber auch umgekehrt. Das einzig Gemeinsame ist, daß es sich in fast allen Fällen um Dauerausscheider handelt. Eine Erklärung kann ich dafür nicht geben. Ich halte die Tatsache aber für äußerst bemerkenswert.

Ich fasse meine Beobachtungen an Typhusbacillenträgern im Militärgenesungsheim Spa folgendermaßen zusammen:

1. Der echte Typhus hat an der Westfront infolge der Schutzimpfung seit 1916 praktisch aufgehört zu existieren. Die Statistiken von *Goldscheider* und *Pfeiffer* geben zu hohe Zahlen an.

Tabelle 7. *Widalsche Reaktionen.*

Pat.-Nr.	Agglutinationstiter			Bacillenausscheidung			
	Zeit	Lab. Stamm	Eign. Stamm	Blut	Urin	Stuhl	Dauer der Ausscheidung
Mit Autovaccine behandelte Fälle.							
259	10. Woche	1 : 800	1 : 640		+	+	Dauerausscheider
	37. ,,	1 : 160					
302	22. ,,	1 : 2000	1 : 160			+	,,
	30. ,,		neg.				
311	15. ,,	1 : 1280	1 : 320		+	+	Bei uns bis 22. Woche pos.
	21. ,,	1 : 200	1 : 160				
271	26. ,,	1 : 2000	1 : 160		+	+	Dauerausscheider
	34. ,,		1 : 800				
	50. ,,	1 : 640	1 : 4000				
Starke Differenz zwischen dem eignen und dem Laboratoriumsstamm.							
225	18. Woche	1 : 4000	1 : 1280		+	+	Dauerausscheider
294	22. ,,	1 : 8000	1 : 2000		+	+	,,
296	25. ,,	1 : 640	1 : 160		+	+	Bei uns bis 16. Woche pos.
235	25. ,,	1 : 2000	1 : 160		+	+	Dauerausscheider
253	14. ,,	1 : 640	1 : 160			+	Bei uns bis 19. Woche pos.
195	26. ,,	1 : 1280	1 : 160		+	+	Dauerausscheider
196	25. ,,	neg.	1 : 1280		+	+	,,
236	18. ,,	1 : 1280	1 : 160		+		,,
307	17. ,,	1 : 1600	1 : 4000			+	,,
274	24. ,,	1 : 640	1 : 160			+	,,
497	12. ,,	1 : 4000	1 : 320			+	Bei uns bis 12. Woche pos.
532	13. ,,	1 : 2000	1 : 320	+		+	Bis 13. Woche
1251	1. ,,	neg.					
	11. ,,	1 : 1600	1 : 200			+	Bei uns bis 16. Woche pos.
541	5. Jahr	1 : 80	1 : 320		+	+	Dauerausscheider

2. Unter den „Typhus“-Genesenden in Spa fanden sich im 1. Kriegsjahr 11% Paratyphusfälle (A und B zusammen), im 2. sogar 50%, im 3. immer noch 40%.

3. Der Prozentsatz an Bacillenträgern unter den tatsächlichen Typhusfällen ist von 4,4% im Jahre 1914/15 auf 0,4% im Jahre 1916 zurückgegangen.

4. Die Maßnahmen zur Erkennung und Schadlosmachung der Dauerausscheider waren im Kriege ungenügend und sind es noch heute.

5. Von 485 Typhusbacillenträgern waren 381 = 79% Stuhl- und 281 = 58% Urinausscheider, 177 = 37% waren gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider. Die Häufigkeit der Urinausscheidung und der doppelten Befunde beruht auf der Schwere des Typhus im Winter 1914/15. Im Jahre 1916 waren nur noch 12% Urinausscheider.

6. Von den *Dauer*ausscheidern waren 61% gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider.

7. Im ersten Vierteljahr seit Beginn der Erkrankung wurden etwa 40—50% der Bacillenträger wieder bacillenfrei, im zweiten weitere 10—20%. Dauerausscheider wurden etwa 30—40%.

8. Die Typhuserkrankung der Schutzgeimpften verläuft leicht und atypisch.

9. Die *Widal*sche Reaktion bei Schutzgeimpften, die neu an Typhus oder an einem Paratyphus erkranken, besitzt keinen diagnostischen Wert.

10. Der Agglutinationstiter ist im ersten Krankheitsmonat meist niedrig, er erreicht seine höchsten Werte durchschnittlich erst im vierten Monat.

11. Bei 30% der Dauerausscheider besteht eine starke Differenz in der Höhe des Agglutinationstiters zwischen dem eigenen und einem fremden Stamm.

II. Paratyphus A.

Unsere Anschauungen über den Paratyphus A haben sich durch die Erfahrungen des Weltkrieges wesentlich geändert. Da er früher in den Lehrbüchern immer nur als Rarität anhangsweise hinter dem Paratyphus B erwähnt wurde, so hat sich insbesondere die „Lehre von der Ubiquität der Paratyphusbacillen" auch auf ihn übertragen. Zahlreiche klinische und bakteriologische Beobachtungen sowie eingehende Literaturstudien, insbesondere von *E. Lehmann*, während des Krieges haben jedoch ergeben, daß der *Paratyphus A dem Typhus viel näher steht als dem Paratyphus B*; von diesem ist er in jeder Beziehung aufs schärfste zu trennen. Die wichtigsten Merkmale sind folgende:

1. Die Paratyphus A-Bacillen sind keine Nahrungsmittelvergifter, sondern werden direkt durch Kontakt, vor allem durch Bacillenträger verbreitet.

2. Trotz nächster Verwandtschaft besitzt Paratyphus A eine geographisch beschränkte, hauptsächlich tropisch-subtropische Verbreitung im Gegensatz zu dem ubiquitären Typhus.

Der Krieg brachte tropische Volksstämme und damit auch den Paratyphus A insbesondere nach Frankreich. So fanden die Franzosen *Lebœuf* und *Braun* Juli 1915 bis Juli 1916 unter 3819 Gallekulturen 386 mal Typhus-, 552 mal Paratyphus B- und 2881 mal Paratyphus A-Bacillen. Von da kam er bald an unsere Westfront. Aber auch auf allen anderen Kriegsschauplätzen, in Italien, Mazedonien, der Türkei und in Rußland sowie in der deutschen Heimat sind zahlreiche Paratyphus A-Erkrankungen vorgekommen und beschrieben worden.

Ganz spärlich ist dagegen die *Literatur über Paratyphus A-Bacillenträger und Dauerausscheider*. *E. Lehmann* erwähnt einige Beobachtungen in Indien; in Deutschland sind bisher folgende Fälle mitgeteilt worden:

Den ersten Fall eines Dauerausscheiders beschrieb *F. Blumenthal* 1904. Eine 46jähr. Frau wurde wegen chronischer Gallenblasenentzündung in der Straßburger chirurgischen Klinik operiert. Aus den dabei gewonnenen Gallensteinen wurden Paratyphus A-Bacillen gezüchtet. Ihr Blutserum agglutinierte die Keime bis 1 : 200; aus den Fäeces wurden sie gleichfalls gezüchtet (anscheinend nach der Operation, so daß diese, wie so oft, das Bacillenträgertum nicht beseitigte). Von einem Typhus war der Pat. nichts bekannt; vielleicht war die im Juni desselben Jahres durchgemachte, unter dem Bilde einer Gallenblasen- und Rippenfellentzündung verlaufende Erkrankung der zugehörige Paratyphus A.

Bondi beschrieb 1909 eine chronische Enteritis, welche nach einer akuten Gastroenteritis entstand und 13 Jahre lang anhielt. Im Stuhl fanden sich regelmäßig Paratyphus A-Bacillen, auch nachdem durch einen therapeutischen Versuch, dieses Bacterium durch Yoghurt zu verdrängen, eine auffallende und anhaltende klinische Besserung eingetreten war. Die Kranke stammte aus Wien, Infektion angeblich auf „dem Lande“. Von ihrem Blutserum wurden Paratyphus A-Bacillen bis 1 : 2000 agglutiniert, der eigne Stamm überhaupt nicht.

Aoki wies 1910 im Eiter eines Bauchdeckenabscesses bei einer 69jähr. Frau Paratyphus A-Bacillen nach, später auch im Stuhl. Auch dieser Fall stammte aus Straßburg.

Rimpau berichtet 1913, daß im Typhusbekämpfungsgebiet 2 vorübergehende Bacillenträger ermittelt worden sind.

Die weiteren Beobachtungen stammen aus dem Kriege. Eine Reihe von Autoren erwähnen nur das Vorhandensein von Bacillenträgern.

E. Lehmann, Mäulen und *Schricker* stellten als Urheber einer kleinen Epidemie in Ulm einen Soldaten fest, der 1906—1911 Fremdenlegionär in Nordafrika war und dort eine typhusähnliche Erkrankung durchgemacht hatte. Er wurde 10 Monate beobachtet, dann als d. u. entlassen.

Erdheim und *Schopper* sahen an der Drina und in Serbien viel Paratyphus A. Sie erwähnen 15 noch nach der Entfieberung positive Fälle und 6 Bacillenträger, angeblich ohne vorherige Erkrankung, davon einer im Harn. Es fehlen Angaben über die Dauer der Ausscheidung.

Svestka sah in Wolhynien und Ostgalizien 6 Bacillenträger, von denen einer Urinausscheider war.

Mühlens wies im bakteriologischen Institut in Sofia unter etwa 150 untersuchten, zur Zeit anscheinend gesunden deutschen Soldaten 5 Paratyphus A-Bacillenträger nach.

Loewenthal erwähnt bei der Besprechung von Krankheitsfällen in Nürnberg auch 4 Urinausscheider, bei denen eine starke Pyurie bestand ohne irgendwelche entzündlichen Erscheinungen. Sie wurden nach Darreichung von 3mal 0,5 Urotropin und Lindenblütentee in 8 Tagen geheilt.

Reibmayr beobachtete in einer Rekonvaleszentenstation der österreichischen Südwestfront 22 Paratyphus A-Dauerausscheider, davon einer zeitweilig im Urin. Im ersten Halbjahr seit Beginn der Erkrankung wurden ca. 25% spontan infektionsfrei. In bezug auf die Grundlage der Dauerausscheidung betont er, daß die typische Cholecystitis in den ersten 15 Monaten eine geringe Rolle spielt; dagegen waren diffuse subjektive Beschwerden im Oberbauch (Leber?) häufig. Die Cholecystitis sei mehr eine Folge als eine Ursache der Dauerausscheidung.

Stintzing erwähnt aus einer Kasuistik bei der 4. Armee in Frankreich 12 Stuhl- und 9 Urinausscheider. Die Stuhlausscheider wurden bereits im ersten Quartal seit Beginn der Erkrankung, die Urinausscheider innerhalb des ersten halben Jahres wieder bacillenfrei.

Ich selbst habe über Heilversuche bei 13 Stuhl- und 2 Urinausscheidern berichtet und einen chronischen Urinausscheider ausführlich beschrieben (Arbeit 1, 2, 3, 5, 6). Diese Fälle werden in dem vorliegenden Aufsatz nochmals Erwähnung finden.

Die bisherigen Angaben der Literatur berichten also entweder über einzelne Dauerausscheider oder erwähnen nur das Vorhandensein von Bacillenträgern ohne nähere Einzelheiten oder umfassen schließlich ein verhältnismäßig kleines Material. Während meiner Anwesenheit in Spa waren dort im ganzen 229 Paratyphus A-Bacillenträger. Die Tab. 8 gibt eine Übersicht über diese Fälle. 100 Kranke, die als Bacillenträger zu uns gekommen waren, wurden bei uns als bereits keimfrei befunden; 2 waren im Rezidiv positiv. Die übrigen 127 Bacillenträger wurden von mir längere Zeit beobachtet. Sie bilden das Material dieses Aufsatzes.

Tabelle 8. *Gesamtzahl der Paratyphus A-Bacillenträger.*

		Als Bacillenträger gekommen	Davon in Spa noch positiv	In Spa neu festgestellte Bacillenträger	Gesamtzahl der in Spa positiven Bacillenträger
1915.	November . . .	—	—	12	12
	Dezember . . .	—	—	15	15
	Zusammen . . .	—	—	27	27
1916.	Januar	3	2	15	17
	Februar	1	1	15	16
	März	—	—	8	8
	April	—	—	—	—
	Mai	—	—	1	1
	Juni	—	—	2	2
	Juli	1	1	4	5
	August	—	—	—	—
	September . . .	2	1	1	2
	Oktober	—	—	5	5
	November . . .	6	2	4	6
	Dezember . . .	24	6	10	16
	Zusammen . . .	37	13	65	78
1917.	Januar	71	10	13	23
	Februar	16	1	—	1
	Gesamtzahl . . .	**124**	**24**	**105**	**129**

1. Epidemiologie.

Bis Februar 1917 sind nur 590 Genesende mit der Diagnose „Paratyphus A“ in Spa aufgenommen worden. Gleichzeitig haben wir 127 bei uns noch positive Bacillenträger gesehen. Würde man diese Zahlen direkt zueinander in Beziehung bringen, so hätten wir 22% Bacillenträger gehabt. Bei einem noch früheren Termin würden die Zahlen noch un-

sinniger sein: bis Oktober 1916 hatten wir erst 172 Zugänge an Paratyphus A-Genesenden, dagegen bereits 81 Bacillenträger, d. h. 47%.

Im ersten Aufsatz über die Typhusbacillenträger in Spa habe ich bereits versucht, aus dem prozentualen Verhältnis der Bacillenträger untereinander die eigentliche Zahl der Erkrankungen zu berechnen. Für Paratyphus A ergeben sich folgende Zahlen:

Im 1. Kriegsjahr hatten wir weder Paratyphus A-Genesende noch -Bacillenträger.

Im 2. Kriegsjahr stellten wir 76 Paratyphus A-Bacillenträger fest, das waren 26% aller und 41% der Paratyphusbacillenträger.

Im 3. Kriegsjahr 53 Paratyphus A-Bacillenträger = 15% von allen und 16% der Paratyphusbacillenträger.

Wenden wir diese Prozentsätze auf die Zahl der Genesenden an, so erhalten wir statt 590 etwa 3500 Paratyphus A-Genesende.

Daß die Zahl der Erkrankungen viel größer gewesen sein muß, ergibt sich auch aus den Diagnosen auf den Krankenblättern der Paratyphus A-Bacillenträger. Die meisten nannten Typhus, in einzelnen Fällen Paratyphus B (klinisch oder serologisch), Darmkatarrh, Ikterus oder Ruhr. Im einzelnen war von 55 Fällen aus dem 2. Halbjahr 1915 nur bei 4 = 7% die Diagnose richtig, bei 51 = 93% falsch; auch im 1. Halbjahr 1916 war in 3 = 17% von 18 Fällen die Diagnose richtig, in 15 = 83% falsch. Dann besserten sich die Verhältnisse: Im 2. Halbjahr 1916 waren 31 = 72% richtig und nur 12 = 28% falsch diagnostiziert worden. *Im ganzen gehen von 116 Fällen nur 38 = 33% unter der richtigen Diagnose.* Es kommt noch hinzu, daß künftige Bacillenträger meist eine verhältnismäßig schwere Krankheit durchgemacht haben und häufig schon während derselben positive bakteriologische Befunde aufweisen; hier liegen also wohl noch günstigere Verhältnisse vor als im allgemeinen.

Die *Gesamtzahl der Paratyphus A-Erkrankungen im Kriege* läßt sich nur ungefähr schätzen. *Hübner* gibt 4133 bakteriologisch festgestellte Fälle an. Nimmt man nach dem eben Gesagten an, daß nur ein Drittel der Fälle richtig diagnostiziert worden ist, so würde die Gesamtzahl 12 500 betragen. Auch diese Zahl ist noch viel zu niedrig, weil ich die Gesamtzahl der Paratyphus A-Genesenden allein in Spa schon auf 3500 geschätzt habe. Neben der Westfront war der Paratyphus A aber auch in Mazedonien und der Türkei sehr verbreitet. Wir müssen also die Gesamtzahl der Erkrankungen mindestens auf 20—30 000 schätzen, eine recht bedeutende Zahl.

Auch Zahlen über die Häufigkeit der Bacillenträger sind nur schätzungsweise anzugeben. Auf 3500 Genesende hätten wir in Spa 3,7% Bacillenträger gehabt.

Der *Verlauf des Paratyphus A im Weltkriege* ist bisher noch nirgendwo besprochen worden. Auf der Tab. 9 habe ich die Bacillenträger nach der Zeit ihrer Erkrankung zusammengestellt. Danach fällt die *größte Zahl der Erkrankungen in den Herbst 1915*, also in eine Zeit, in der, wie oben ausgeführt, die richtige Diagnose nur in 7% der Fälle gestellt worden ist. Demnach ist die größte Zahl der Paratyphus A-Erkrankungen überhaupt der Beobachtung entgangen; sie gingen, wie ich schon ausgeführt habe, unter der Diagnose „Typhus". Im nächsten Herbst trat dann der Paratyphus A wiederum auf, jedoch an Zahl der Erkrankungen scheinbar etwas geringer. Im kommenden Herbst ist er dann nach den Beobachtungen in Spa noch weiter zurückgegangen. Was ich hier besonders betonen möchte, ist die *Häufung der Fälle im Herbst 1915/16*, und daß *die meisten davon überhaupt nicht diagnostiziert* worden ist.

Tabelle 9. *Zeit der Erkrankung der Bacillenträger.*

	Para A		Gleichzeitig Typhus	Gleichzeitig Para. B
1915. Juli	1	III. Quartal 1915: 10	12	8
August	2		14	2
September	7		17	10
Oktober	12	IV. Quartal 1915: 46	13	9
November	16		7	9
Dezember	18		2	3
1916. Januar	9	I. Quartal 1916: 13	3	7
Februar	2		3	4
März	2		—	6
April	1	II. Quartal 1916: 4	—	6
Mai	3		4	9
Juni	—		—	28
Juli	1	III. Quartal 1916: 16	2	29
August	6		—	38
September	9		4	44
Oktober	12	IV. Quartal 1916: 30	—	19
November	12		1	18
Dezember	6		—	1

Die Zahlen der Tab. 9 zeigen uns noch die *Beziehungen des Paratyphus A zur Jahreszeit*. Er ist, wie der Typhus, eine Erkrankung des Herbstes; die meisten Erkrankungen fallen immer in die Monate Oktober und November.

Die Gesamtzahlen sowohl wie der Verlauf zeigen, daß sich der Paratyphus A bei uns nicht sonderlich wohl gefühlt haben mag. Als Kind der Tropen war er ja bei uns ein Fremdling. Sonst hätte er sich wahrscheinlich ganz anders ausgebreitet, da eine Schutzimpfung gegen ihn nicht vorgenommen worden ist.

2. *Bakteriologie.*

Hier soll nur über die Ergebnisse der Untersuchungen bei den Bacillenträgern berichtet werden.

1. Die Art der Ausscheidung. Von 118 Fällen gaben die Krankheitserreger ab:

nur im Stuhl	95
daneben auch im Urin	8
nur im Urin	8
daneben auch im Stuhl	4
gleichmäßig im Stuhl und Urin	3

Es waren also *Stuhlausscheider* 110 = 93% und *Urinausscheider* 23 = 20%. Bei fast allen Bacillenträgern war also der Stuhl positiv, nur 8 Fälle zeigten eine reine Urinausscheidung.

Über die Hälfte der Kranken war nur ein- bis dreimal positiv (66 Stuhl- und 13 Urinausscheider).

Lagen mehrere positive Befunde vor, so war die Ausscheidung meist eine verhältnismäßig starke; in einzelnen Fällen fanden sich sogar fast regelmäßig Reinkulturen der Krankheitserreger. Die Ausscheidung war:

regelmäßig	bei 26 Stuhl-	und 10 Urinausscheidern,	
schubweise	„ 12 „	„ —	„
spärlich	„ 21 „	„ 5	„

Im Urin erscheinen also die Bakterien meist regelmäßig, im Stuhl nicht so häufig, oft nur von Zeit zu Zeit.

2. Der Beginn der Ausscheidung. Für diese Frage lassen sich natürlich nur die Fälle verwerten, die schon während der Krankheit positiv waren, oder die vor der ersten positiven Untersuchung negative Befunde aufweisen. Nur bei 57 Stuhl- und 11 Urinausscheidern sind diese Voraussetzungen gegeben. Bei ihnen begann die Ausscheidung:

	im Stuhl:	Urin:
in der 1. Woche	5	—
„ „ 2. „	6	2
„ „ 3. „	3	—
„ „ 4. „	5	—
„ „ 5. „	3	2
„ „ 6. „	9	—
„ „ 7. „	3	2
„ „ 8. „	10	2
„ „ 9. „	4	—
„ „ 10. „	4	—
„ „ 11. „	2	2
„ „ 12. „	—	1
„ „ 13. „	1	—
„ „ 15. „	2	—

Prozentzahlen geben eine noch bessere Übersicht. Innerhalb der ersten 4 Wochen seit Beginn der Krankheit waren von den Bacillen-

trägern im Stuhl 33%, im Urin 18% positiv; innerhalb der ersten 6 Wochen 54% im Stuhl, 36% im Urin. In den ersten 10 Wochen im Stuhl 91%, im Urin 73%. Danach scheint also die *Urinausscheidung später einzusetzen als die Stuhlausscheidung*. Daß aber auch bei den Stuhlausscheidern ein sehr später Beginn vorkommt, zeigt die obige Tabelle. Einmal begann die Ausscheidung im Stuhl erst in der 13. und zweimal in der 15 Woche, während der späteste Befund im Urin in der 12. Woche notiert ist. *In einer relativ großen Zahl von Fällen setzt also die Ausscheidung im Stuhl und Urin erst sehr spät ein.* Diese merkwürdige Erscheinung ist beim Typhus schon lange bekannt, wenn auch nicht genügend gewürdigt. Denn sonst könnte nicht immer noch die sanitätspolizeiliche Vorschrift bestehen, daß drei negative bakteriologische Untersuchungen nach Überstehen der Krankheit genügen. Ich habe darauf schon hingewiesen.

3. Die Dauer der Ausscheidung. Verwertbar für diese Frage sind 105 Stuhl- und 20 Urinausscheidungen. Die *geheilten* Fälle habe ich auf der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 10. *Dauer der Ausscheidung.*

	Stuhl:	Urin:		Stuhl:	Urin:
bis 2. Woche . .	—	1	bis 15. Woche . .	5	—
„ 4. „ . .	3	—	„ 16. „ . .	3	—
„ 5. „ . .	8	2	„ 18. „ . .	1	—
„ 6. „ . .	7	2	„ 20. „ . .	1	1
„ 7. „ . .	9	1	„ 21. „ . .	2	—
„ 8. „ . .	6	1	„ 22. „ . .	1	—
„ 9. „ . .	9	2	„ 24. „ . .	1	1
„ 10. „ . .	5	2	„ 25. „ . .	—	1
„ 11. „ . .	7	—	„ 26. „ . .	1	1
„ 12. „ . .	6	1	„ 28. „ . .	1	—
„ 13. „ . .	2	1	„ 42. „ . .	—	1
„ 14. „ . .	6	—			

Es kommen noch hinzu 1 Urin- und 13 Stuhldauerausscheider, die mindestens ein halbes Jahr seit Beginn ihrer Erkrankung positiv waren und meist sogar über ein Jahr beobachtet worden sind. Ferner 9 Kranke, die von uns als Bacillenträger entlassen worden sind, und über deren weiteres Schicksal mir nichts bekannt ist. Ich nehme an, daß der eine darunter befindliche Urinausscheider Dauerausscheider geworden ist, weil er an einer chronischen Nephritis litt. Von den 8 Stuhlausscheidern wurde je einer mit dem letzten positiven Befund in der 13. und 14. Woche, je 2 in der 16., 20. und 21. Woche entlassen; ich nehme an, daß 3 davon im 2. Quartal geheilt worden sind, während 5 Dauerausscheider geworden sind. Einschließlich dieser Fälle kommen wir zu folgender Übersicht:

Innerhalb des ersten Quartals der Krankheit werden von den Paratyphus A-Bacillenträgern bacillenfrei im Stuhl 62 = 59%, im Urin 13 = 65%.

Innerhalb des zweiten Quartals wurden weitere 24 Stuhl- = 23% und 4 Urinausscheider = 20% bacillenfrei.

Dauerausscheider werden 19 = 18% im Stuhl und 3 = 15% im Urin. Von diesen haben wir noch bei einem Stuhlausscheider in der 28. Woche und einem Urinausscheider in der 42. Woche Heilung gesehen, wie aus obiger Tabelle hervorgeht.

Daraus ergeben sich folgende interessante Folgerungen:

1. Beim Paratyphus A bestehen bezüglich der Dauer der Ausscheidung keine Unterschiede zwischen Stuhl- und Urinausscheidern.

2. *Die Heilungstendenz ist bei Paratyphus A viel besser als bei Typhusbacillenträgern; über 80% werden innerhalb des ersten halben Jahres wieder bacillenfrei.*

Der Paratyphus A-Bacillus scheint sich also im Körper eines Deutschen ebensowenig wie in der deutschen Heimat wohlzufühlen! Im Zusammenhang hiermit möchte ich erwähnen, daß wir bei einem Bacillenträger ein späteres Ausscheiden von Typhus- und bei sogar 7 von Paratyphus B-Bacillen gesehen haben. Gelegenheit zur Aufnahme der Keime war vorhanden, weil die Bacillenträger nicht nach den verschiedenen Krankheitserregern isoliert wurden. Abgesehen von Fällen von Mischinfektion muß man wohl ein Überwuchern durch „stärkere" Stämme in *Nissle*schem Sinne annehmen, die zufällig in den Darm der Kranken gelangt sind.

3. *Klinik.*

Ich verzichte darauf, hier auf Grund der Krankengeschichten, die ich von fast allen Bacillenträgern besitze, ein klinisches Bild des Paratyphus A zu entwerfen. Das haben andere auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen schon getan und haben festgestellt, daß der *Paratyphus A klinisch völlig dem Typhus gleicht.* Nur einige Punkte seien hier hervorgehoben, die sich hauptsächlich auf das Krankenbild der Dauerausscheider beziehen.

Da Paratyphus A nur bakteriologisch zu diagnostizieren ist, so interessieren zunächst die *Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen während der Krankheit.* In 68 Krankengeschichten finde ich Angaben darüber, 38 = 56% mit positivem und 30 = 44% mit negativem Erfolg. Im einzelnen wurde untersucht:

35 mal Blut,	davon positiv: 13 = 37%,	negativ: 22 = 63%
49 mal Stuhl,	„ „ : 22 = 45%,	„ : 29 = 55%
22 mal Urin,	„ „ : 4 = 18%,	„ : 18 = 82%

Außerdem wurden 20 Blutsera auf Agglutinierbarkeit geprüft, die in 9 Fällen positiv (45%) und in 11 = 55% negativ ausfiel. Die Ergebnisse sind recht schlecht, daran mögen aber die besonderen Verhältnisse des Krieges schuld sein. Vielfach ist auch überhaupt nur eine Untersuchung

vorgenommen worden. Am erfolgreichsten ist hiernach die Stuhluntersuchung gewesen. Andere Autoren haben viel günstigere Zahlen mitgeteilt.

Weiterhin will ich über den *Verlauf der Krankheit bei Dauerausscheidern* berichten; ich gebe zunächst kurze Auszüge aus den Krankengeschichten. Die bemerkenswerten Befunde bei dem einen der beiden *Urinausscheider* habe ich bereits ausführlich mitgeteilt (Aufsatz 5); über den zweiten habe ich nur wenige Notizen:

Fall 9. Pat. 664. 22. XI. 1915: Seit einigen Tagen Mattigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, Durchfall. Milz palpabel. Langsam abfallendes Fieber bis 28. XI. 17. XII.: Nach Abtransport neuer Fieberanstieg. 23. XII.: Brustschmerzen. Lunge links unten etwas Rasseln und Dämpfung; abgeschwächter Stimmfremitus. Temperatur gestern 39°, fällt langsam ab bis 29. XII. 13. I 1916: Linke untere Lungengrenze weniger gut verschieblich, Atemgeräusch hier etwas abgeschwächt. Pleuritische Schwarte. Im Urin Para. A-Bacillen. 15. I.: Alb. —, im Harnsediment spärlich Leukocyten. 31. I.: Aggl.: Para. A 1 : 1600, eign. Stamm über 12 800, Ty. 1 : 100, Para. B 1 : 200 schwach. Die Urinausscheidung hält regelmäßig an. Weitere klinische Notizen fehlen mir. 15. V.: Aggl. 1 : 640. Im Harn regelmäßig Para. A-Bacillen. Entlassen als d. u. Letzter positiver Befund am 23. IX.

Ein leichter Fall mit einem Rezidiv ohne jede Besonderheit. Die folgenden Fälle betreffen *Stuhlausscheider*, und zwar beginne ich mit leichten Fällen.

Fall 10. Pat. 584. Fühlte seit Mitte August 1915 Mattigkeit und Appetitlosigkeit, am 5. IX. kamen Kopf- und Leibschmerzen hinzu. 7. IX.: Temperatur 38,5°, Zunge belegt, sonst o. B. Aggl.: Ty. 1 : 2000, Para. B 1 : 200. Diagnose: Typhusrezidiv. 16. IX.: Temperatur von 39,7° am 8. IX. in Remissionen zur Norm gefallen. Wohlbefinden. Weitere klinische Daten fehlen mir. 20. XI.: Im Stuhl Reinkultur von Para. A-Bacillen. Aggl.: Para. A und Ty. 1 : 400, Para. B negativ. Da die Bacillenausscheidung bis 9. VIII. fast regelmäßig anhält, als d. u. entlassen.

Fall 11. Pat. 969. Seit 15. IX. 1916 Bauchschmerzen und Durchfall. 19. IX.: Temperatur 39,6°. Zunge belegt mit rotem Rande, Stuhl unregelmäßig, sonst o. B. 22. IX.: Alb. —, Diazzo ++. Verstopfung. 24. IX.: Aggl. Ty. 1 : 200, Pa. B neg. 28. IX.: Temperatur allmählich zur Norm gesunken. Stuhl regelrecht. Pat. ist noch sehr matt. Stuhluntersuchung negativ. Blut steril. 18. X.: Puls 120. In der letzten Nacht längere Zeit leichte Unterleibsschmerzen. Alb. —. Nach 3 negativen bakteriologischen Untersuchungen ab 2. XI. regelmäßig Para. A-Bacillen im Stuhl. 9. XI.: Unterer Milzpol fühlbar, sonst o. B. Alb. +, Sed.: Bakterienhaufen, zahlreiche Erythrocyten und Leukocyten und einzelne granulierte Zylinder. Keine Beschwerden. 27. XI.: Dauernd Alb. —, im spärlichen Sediment reichlich Epithelien, wenig Leukocyten. Bis 28. XII. Colibehandlung nach *Nissl.* 16. XII.: Aggl.: Pa. A 1 : 100, eigner Stamm 1 : 50, Ty. 1 : 50, Pa. B, Dy. negativ. Gallenblasengegend druckempfindlich, Leberrand fühlbar. Die zuerst regelmäßige Bacillenausscheidung findet jetzt mehr schubweise statt. Von 16 Duodenalgallenuntersuchungen durch Herrn Prof. *Küster* fallen 13 negativ aus, in den übrigen Fällen findet er inagglutinable Para. A-Bacillen. Stuhl bis 24. IV. positiv. Dann wird Pat. als d. u. entlassen.

Zwei klinisch leichte Fälle ohne Komplikationen. Im zweiten Erscheinungen, die auf eine Beteiligung von Leber und Niere hindeuten. Der nächste Fall ist gleichfalls leicht, aber durch ein Rezidiv kompliziert.

Fall 12. Pat. 739. Beginn der Erkrankung am 30. XII. 1915 mit Kopfweh, Schwindel, Durchfall und Leibschmerzen. Diagnose: Grippe. 4. I. 1916: Temperatur normal, kein Befund. 14. I.: Temperatur etwas erhöht, klagt Kopf- und linksseitige Leibschmerzen. Blut und Stuhl bakterienfrei. 18. I.: Milz +, Zunge +, Stuhl neg., Agg.: Ty. 1:100, Para. B 1:50. 3. II.: Temperatur normal. 16. II.: Stechen in der linken Bauchseite, Halsschmerzen. Temperatur 38,3°, Tonsillen gerötet, sonst o. B. 20. II. Temperatur 40°, mäßige, diffuse Bronchitis, Milz eben fühlbar, Diazo —. 22. II.: Subfebrile Temperaturen, linksseitiger Kopfschmerz. Stuhl und Urin dreimal neg. 24. II.: Kein Fieber mehr, im Stuhl Para. A-Bacillen. 6. IV.: Zeitweise Leibschmerzen, Stuhlgang unregelmäßig, Durchfall und Verstopfung abwechselnd, beim Wasserlassen Schmerzen in der Harnröhre. Urin: Alb. —, massenhaft Epithelien, vereinzelt Leukocyten. 26. IV.: Aggl. Ty. Para. A und B, Dy. Y neg. 20. V.: Seit gestern Unwohlsein, Leibschmerzen, Durchfall. Zunge belegt, sonst o. B. Nur noch am 12. und 17. IV. Para. A-Bacillen im Stuhl, vorher 12 Untersuchungen neg. Am 11. V. Stuhl wieder positiv. 14. VI.: Noch etwas Beschwerden in der Harnröhre. Stuhlgang unregelmäßig. Zunge leicht weißlich belegt, Blasengegend druckempfindlich, ebenso Leberrand, der den Rippenbogen bei tiefer Atmung um 1 Querfinger überragt. Am 28. VI. und 3. VII. wieder reichlich Paratyphus A-Bacillen im Stuhl. Danach merkwürdigerweise am 15. VIII. und 18. IX. im Bacillenträgerlazarett Köln Para. B-Bacillen. 23. IX. geheilt entlassen.

Auch in diesem Falle deuten die unbestimmten Leibschmerzen und die Schwellung der Leber spät in der Rekonvaleszenz auf eine Beteiligung dieses Organs hin. Auffällig sind die dauernden Beschwerden von seiten der Harnorgane ohne eine Urinausscheidung. Im nächsten Falle scheint zunächst eine Ruhr vorgelegen zu haben; in dem kranken Darm siedeln sich dann die Para. A-Bacillen an.

Fall 13. Pat. 723. Erkrankte am 14. XII. 1915 an Leibschmerzen, Durchfällen und Erbrechen, abwechselnd Schüttelfrost und Fieber. Stuhl dünn, hell, ohne Schleim und Blut. 30. XII.: Nach 2 negativen Untersuchungen im Stuhl giftarme Ruhrbacillen. Temperatur dauernd normal. 11. I. 1916: Halsschmerzen, Hitze im Kopf. Rachenorgane gerötet und geschwollen. Nach 3 Tagen Besserung. 14. II.: Seit einigen Tagen unwohl. Temperatur 39°. Schwellung der Rachenorgane, mäßige Bronchitis, Leber leicht geschwollen, Milz überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Nach 2 negativen Untersuchungen im Stuhl Para. A-Bacillen. Nach 2 Tagen entfiebert. 24. III.: Dauernd Beschwerden in der Magengegend. Gallenblasengegend druckempfindlich, Stuhl zeitweise etwas dünn. 15. VII.: Aggl.: Ty., Para. A und B negativ, Ps. Dy. Y 1 : 200. Von Zeit zu Zeit spärlich Para. A-Bacillen im Stuhl. Letzter positiver Befund am 28. VI. Nach 16 weiteren negativen Untersuchungen am 21. IX. geheilt entlassen.

Auch hier sind Erscheinungen einer Beteiligung der Leber vorhanden. Der Kranke hätte m. E. nach halbjähriger Ausscheidungsdauer nicht mehr als geheilt entlassen werden dürfen.

Die folgenden Fälle bezeichne ich als mittelschwer.

Fall 14. Pat. 626. Fühlte sich am 1. X. 1915 abends plötzlich müde und matt. Blieb noch bis 6. X. in Stellung mit Mattigkeit, Husten und Stechen. Temperatur abends 37,4°, dann normal. Kein Befund. Ab 15. X. langsam ansteigende Temperatur, 22. bis 24. X. kurze Continua über 39°, dann ganz allmählicher Abfall bis 13. XI., 1 tägige Zacke am 3. XI. auf 40°. Die klinischen Daten während der Krankheit fehlen mir. Diagnose: Typhus. Ab 8. XII. regelmäßig Reinkulturen von Para. A-Bacillen im Stuhl. 13. I. 1916: Aggl.: Para. A 1 : 400, eigner Stamm. 1 : 100, Ty 1 : 200, Para. B negativ. 11. VII. letzter positiver Stuhlbefund Entlassen als d. u.

Fall 15. Pat. 1041. Hat 1915 Ruhr und Rippenfellentzündung durchgemacht. Die jetzige Erkrankung begann am 29. IX. mit Bruststichen und Durchfall. Fieber bis 19. X. Höchsttemperatur 40,0° am 4. X., Fieberdauer also 21 Tage. Klinisch fanden sich: Roseolen, belegte Zunge, Bronchitis, Milztumor, Druckempfindlichkeit des Magens, arrhythmischer Puls, Alb. —. 8. X.: Milz o. B., Pat. hatte vor seiner Aufnahme Blut im Stuhl (Malaria? täglich Fieber bis 39° mit Schüttelfrost). 12. X.: Diagnose: Grippe. 13. X.: Im Stuhl Para. A-Bacillen, Blut steril. Aggl.: Pa. A 1 : 400, Ty. 1 : 100, Pa. B negativ. Dickdarm druckempfindlich. *Fünf* bakteriologische Stuhluntersuchungen im Laufe des November fallen negativ aus. Dann setzt eine sehr starke Stuhlausscheidung ein mit fast regelmäßigen positiven Befunden, oft Reinkulturen. Kein klinischer Befund bis auf Druckempfindlichkeit des Dickdarms und sehr unregelmäßigem Stuhl, oft Durchfällen. Eine Colibehandlung nach *Nissl* ohne Erfolg. Bis 15. III. 1917 Stuhl regelmäßig positiv, dann in ein Heimatlazarett entlassen, von dem ich keine weiteren Nachrichten habe. Da die Ausscheidung fast 6 Monate angehalten hat, halte ich auch diesen Kranken für einen Dauerausscheider.

Fall 16. Pat. 588. Litt seit August 1915 an Mattigkeit, Magenkrämpfen, Verstopfung, ab und zu 1 Woche Durchfall. 7. X.: Krankmeldung wegen Kopf- und Leibschmerzen. 9. X.: Temperatur 38,5°. Zunge belegt, leichte Gelbfärbung der Haut, in der Magengrube bis 3 Querfinger nach rechts ausgesprochene Druckempfindlichkeit mit reflektorischer Bauchdeckenspannung. 16. X.: Zunge T. a.-charakteristisch, Durchfälle, Kopf- und Leibschmerzen. Bis 21. X. nur immer leichte Temperaturerhöhungen über 37°. Aggl.: Ty. 1 : 500, Pa. negativ. 22. XI.: Im Stuhl Para. A-Bacillen. Aggl.: Pa. A 1 : 400, Ty. 1 : 100, Pa. B negativ. Bacillenausscheidung spärlich, letzter positiver Befund am 16. XI. 1916. Klinische Befunde aus dieser Zeit fehlen mir. Als d. u. entlassen.

Fall 17. Pat. 634. In jüngeren Jahren schon Magenbeschwerden. Erkrankte am 17. IX. 1915 mit Durchfall, Kopfschmerzen, Frost, Erbrechen und Appetitlosigkeit. 24. IX.: Zunge belegt, Bronchitis, Leber zu tasten, druckempfindlich. Alb. —, Diazo +. 27. IX.: Typhuszunge, einzelne Roseolen. Alb. +, einzelne granulierte Zylinder. 1. X.: Temperatur unter 39°. Milz perkutorisch vergrößert, Roseolen noch vorhanden. 4. X.: Temperatur abstaffelnd, heute 36,8°. Fieberdauer also 18 Tage, anscheinend typische Typhuskurve. 16. X.: Aggl.: Ty., Pa. 1 : 400 schwach. Leib wenig aufgetrieben, weich, geringe Druckempfindlichkeit in der Magengegend. 9. XII.: Leib etwas gespannt, zwischen Nabel und Schwertfortsatz sehr druckempfindlich, Gallenblasengegend nicht druckempfindlich. Bei der 3. bakteriologischen Untersuchung im Stuhl Para. A-Bacillen. 13. I. 1916: Pat. klagt über dauerndes Druckgefühl in der Magengegend. Aggl.: Pa. A 1 : 800, eigner Stamm 1 : 1600, Ty. 1 : 200, Pa. B 1 : 100. Fast regelmäßige, reichliche Stuhlausscheidung, letzter positiver Befund am 9. VIII., als d. u. entlassen.

Fall 18. Pat. 774. Erkrankte am 6. III. 1916 mit Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Durchfall und einem Ausschlag am ganzen Körper. 10. III. Zunge belegt, Leib im ganzen druckempfindlich, keine Roseolen. Temperatur 39,4°.

Im Blut Para. A-Bacillen. 14. III.: Bronchitis, leichter Ikterus. 20. III.: Temperatur langsam zur Norm gefallen, Fieberdauer 13 Tage. Keine Gelbfärbung mehr. 29. III.: Seit 4 Tagen wieder allmählicher Temperaturanstieg auf heute 39,5° abends. Milz fühlbar. Rachenorgane gerötet. Rezidiv 20. bis 32. Krankheitstag ohne besonderen klinischen Befund. Fieberkurve steigt 5 Tage an bis 39,9°, kleine Continua von 2 Tagen, dann allmählicher Abfall. Erhebliche Abmagerung. 1. V.: Im Stuhl Para. A-Bacillen. 8. V.: Puls 112, Leberrand eben fühlbar, etwas druckempfindlich. 14. VI.: Im Stuhl schubweise Para. A-Bacillen, eine Behandlung mit Urotropin 5 mal 1,0 1 Monat lang ist ohne Erfolg. Es bestehen manchmal leichte Schmerzen in der rechten Unterleibsgegend. Mac Burneyscher Punkt deutlich druckempfindlich. Letzter Befund von Para. A-Bacillen am 2. VIII. im Stuhl. Dann werden im Bacillenträgerlazarett Köln 5 mal *Typhus*bacillen den November hindurch gefunden. Als d. u. entlassen.

Fall 19. Pat. 943. Hat 1910 einen Gelenkrheumatismus und *Nierenentzündung* durchgemacht. Juli—August 1916 3 mal krank an Durchfällen ohne Schleim und Blut. Am 29. VIII. bekam er wieder Durchfall und Fieber, klagt über Kopfschmerzen und Mattigkeit. Abends 40,2°. 1. IX.: Temperatur abfallend, Zunge belegt. Rachen gerötet, sonst o. B. Blut, Stuhl und Urin bacillenfrei. Aggl.: Ty. 1 : 50, Pa. A und B, Shiga negativ. Flexner 1 : 1000, Y 1 : 100. Alb. +, Diazo negativ. Sed.: Spärlich Erythrocyten 2. IX.: Am Rücken Roseolen, Erbssuppenstuhl. Diagnose T. a. 5. IX.: Temperatur fällt staffelförmig. Urin: dicker schleimiger Bodensatz, viel Leukocyten, Erythrocyten, spärlich Zylinder. 8. IX.: Seit gestern abend heftige Schmerzen in der Oberbauchgegend, Temperatur steigt gleichzeitig auf 40,3°. 9. IX.: Oberbauchgegend sehr schmerzhaft, leicht vorgewölbt Alb. +, Diazo schwach +. 11. IX.: Temperatur fällt treppenförmig. Starke Abmagerung, sonst o. B. 12. IX.: Neuer Temperaturanstieg auf 38,9°. Starke Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. 15. IX.: Temperatur um 37° Lebergegend nicht mehr druckempfindlich. Spur Alb. Fieberdauer 19 Tage. 21. IX.: Temperatur stieg am 16. und 21. noch auf 37,5°. Geringe Schmerzen: links unterhalb des Nabels, sonst Wohlbefinden. Erhebliche Entkräftung. 13. X. Nach 7 negativen Untersuchungen im Stuhl Para. A-Bacillen. 27. X.: Wohlbefinden. Leichte Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Aggl. Pa. A 1 : 3200, Ty. 1 : 800, Pa. B, Dy. Y negativ, Shiga 1 : 200. 16. XII.: Die Bacillenausscheidung hält regelmäßig an. Aggl.: Pa. A 1 : 400, Ty. 1 : 100, Pa. B 1 : 50, Dy. Y 1 : 50, Shiga negativ. Positive Stuhlbefunde fast regelmäßig bis 28. II. 1917, die folgenden 10 Untersuchungen negativ. In der Duodenalgalle findet aber Herr Prof. *Küster* noch bis 25. IV. Para. A-Bacillen. Der Kranke wird dann als d. u. entlassen.

Haben wir in diesen 6 Fällen schon den typhösen Symptomenkomplex angedeutet gesehen, so ist er in den folgenden, die ich als schwere bezeichne, ausgesprochen.

Fall 20. Pat. 705. Seit 20. XII. 1915 Frost, Schwindel, Kopf-, Leib- und Gliederschmerzen. 22. XII.: Zunge stark belegt, trocken, Bronchitis, Leib aufgetrieben, druckempfindlich, Milz fühlbar, Stuhl dünn. Diazo ++. Temperatur morgens 40,4°. Diagnose T. a. 24. XII.: Schwer krank, bisweilen benommen. Stühle flüssig. 28. XII.: Pat. ist dauernd klar, gebessert. 4. I. 1916: Fast entfiebert. Am 6. und 17. II. im Stuhl, am 14. im Urin Para. A-Bacillen. 22. II.: Aggl.: Para. A 1 : 100 (schwach), Ty. 1 : 100, Para. B negativ. 26. II.: Stuhl dauernd unregelmäßig. Weitere klinische Daten fehlen mir. Sehr spärlicher Ausscheider im Urin noch einmal am 28. IV., im Stuhl am 6. VII. zum letzten Mal positiv. Als d. u. entlassen.

Fall 21. Pat. 703. Als Kind Lungenentzündung und Scharlach. Die jetzige Erkrankung begann am 28. XII. 1915 mit Kopfschmerz, Fieber und Husten. 2. I. 1916: Roseolen, Typhuszunge, Bronchitis, Milztumor. Alb. —, Diazo +. 13. I.: Langsame Entfieberung, Besserung des Allgemeinbefindens, Kräftezustand erheblich reduziert. 26. I.: Fieberdauer 4 Wochen. Blaßgelbliches Aussehen, Milz eben fühlbar, Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Puls beschleunigt. 1. II.: Stark reduzierter Allgemeinzustand, Puls 100, voll, leichte Druckempfindlichkeit der Leber- und Milzgegend. Im Stuhl Reinkultur von Para. A-Bacillen. 4. III.: Fast regelmäßige, reichliche Ausscheidung. Stuhlgang dauernd unregelmäßig. Die vorhandenen Beschwerden im Leib sind ganz unbestimmter Natur. Gallenblase undeutlich als runder Tumor fühlbar, aber nicht druckempfindlich. Aggl.: Pa. A 1 : 200, eigner Stamm 1 : 100, Ty. und Pa. B 1 : 50. 14. III.: Gallenblase fühlbar, auf Druck empfindlich. Stuhl unregelmäßig, meist weich und breiig. Die Stuhlausscheidung wird bis 16. VII. beobachtet, der Kranke dann als d. u. entlassen.

Fall 22. Pat. 701. Erkrankte am 4. X. 1915 mit Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit und Durchfall. 9. X.: Zunge belegt Milz fühlbar Bronchitis. Typische Typhuskurve: steiler Anstieg bis auf 40,6° am 5. Tage, Continua bis zum 12. Tage, Abfall in steilen Remissionen bis zum 19. Krankheitstage. 15. X.: Pleuritis sicca rechts. 18. X.: Roseolen. Benommenheit. Reichlich Durchfälle. 29. bis 41 Krankheitstag Rezidiv. Ähnliche Fieberkurve (2. bis 14. XI.). Ab 10. XII. im Stuhl fast regelmäßig Para. A-Bacillen. Klinische Befunde in der Rekonvalescenz fehlen mir. 8. II.: Aggl.: Pa. A 1 : 400, Ty. 1 : 50, Pa. B negativ Dy. Y 1 : 200. Bis 26. VII. 1916 positiv als d. u. entlassen.

Fall 23. Pat. 638. Meldete sich am 23. IX. 1915 krank. Temperatur 38,9°. Roseola. 30. IX.: Temperatur auf 40,5° gestiegen, Sensorium getrübt. Durchfälle heftiger. 4. X.: Zunehmende Benommenheit, läßt unter sich. Digalen, Campher, Coffein. 7. X.: Temperatur allmählich auf 37,8° gesunken, Sensorium frei. 9. X.: Neuer Temperaturanstieg auf 39,2°, Zustand jedoch nicht mehr besorgniserregend. 13. X.: Temperatur gestern nicht über 37°, heute wieder 40,2°. Fieber bis 7. XI., meist zwischen 37 und 38°, am 4. XI. steigend bis 38,6°. Kein besonderer klinischer Befund. Fieberdauer also 46 Tage. Diagnose: Typhus gravis mit Rezidiv. 19. XII.: Klagt dauernd über Schmerzen an beiden Seiten des Leibes (Colon ascendens und descendens). Im Stuhl Reinkultur von Para. A-Bacillen. 13. I. 1916: Wohlbefinden. Im Stuhl regelmäßig Reinkulturen der Krankheitserreger. Aggl.: Pa. A und B negativ, Ty. 1 : 400. Bis 15. V. positive Befunde, dann als d. u. entlassen.

Ich habe absichtlich hier sämtliche Krankengeschichten der Dauerausscheider mitgeteilt, weil es beim Paratyphus A nur so wenige sind, die in den Rahmen dieser kurzen Mitteilungen passen. Ich hoffe in besseren Zeiten mein umfangreiches Material noch ausführlich veröffentlichen zu können. Wenn die Krankenblätter auch in einzelnen Fällen nur wenige Angaben enthalten, so glaube ich doch eine Reihe von bemerkenswerten Schlüssen ziehen zu können. Es ergibt sich folgendes:

1. *Das Krankenbild des Paratyphus A gleicht völlig dem des Typhus.* Die meisten Krankengeschichten gingen überhaupt unter der Diagnose Typhus. Ich bestätige damit die Beobachtungen der meisten anderen Autoren.

2. *Der Krankheitsverlauf bei Dauerausscheidern ist meist verhältnismäßig schwer.* Von den 16 ausführlich mitgeteilten Fällen zeigen 5 = 31%

ein schweres Krankheitsbild, während alle übrigen Fälle sich folgendermaßen verteilen:

schwere Fälle	14 = 14%
mittelschwere Fälle	49 = 48%
leichte Fälle	39 = 38%.

Diese Zahlen stimmen mit den Statistiken anderer Autoren überein. Auch die folgende Zusammenstellung bestätigt diesen Befund; von den insgesamt 19 schweren Fällen schieden Paratyphus A-Bacillen aus:

5 bis in die 6.—13. Woche,
2 „ „ „ 15. „
1 „ „ „ 16. „
2 „ „ „ 20. „
1 „ „ „ 22. „
1 „ „ „ 25. „
1 „ „ „ 26. „
1 „ „ „ 43. „
1 wird wahrscheinlich und
4 sicher Dauerausscheider.

Nur 5 = 26% sind innerhalb des ersten Vierteljahrs geheilt, und 6 = 31% scheiden über ein halbes Jahr die Krankheitserreger aus. Unter diesen 19 Fällen sind auch 4 Urinausscheider von 14 im ganzen, also 29%. Wir erhalten hier also ganz andere Zahlen, als ich sie oben im bakteriologischen Abschnitt mitgeteilt habe.

3. Bei längerer Beobachtung treten bei allen Dauerausscheidern Erscheinungen auf, die auf die organische Grundlage dieses Zustandes hindeuten. Bei einigen Fällen habe ich oben schon auf diese Befunde hingewiesen. Im Fall 15 scheinen nur Erscheinungen des Dickdarms vorhanden zu sein, entsprechend dem von *Bondi* mitgeteilten Falle. Unser erster Chefarzt *Paul Krause* macht auf geschwürige Prozesse insbesondere im Coecum aufmerksam, die als Grundlage der Stuhlausscheidung in Betracht kommen können. Sehr wichtig erscheint mir die Beobachtung von *Reibmayr*, daß die typische Cholecystitis in den ersten 15 Monaten eine geringe Rolle spielt, daß in dieser Zeit dagegen nur diffuse subjektive Beschwerden in der Oberbauchgegend häufig vorhanden sind. Diese Beschwerden finden sich auch in fast allen von meinen Krankengeschichten. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf den Fall 3 im ersten Abschnitt über Typhus hingewiesen, wo die sehr heftigen Erscheinungen von seiten des Lebersystems erst ein Jahr nach der eigentlichen Erkrankung aufgetreten sind. *Die eigentliche Grundlage der Dauerausscheidung ist also die Leber.*

Posselt verdanken wir eine ausführliche Darstellung der Beziehungen zwischen Leber und Typhus. Die Obduktionen während des Krieges haben die gleichen Erscheinungen bei Paratyphus A und B gezeigt;

ich verweise auf die neueste Arbeit von *Suzuki* und die zusammenfassende Darstellung von *von Wiesner*. „Die Leber dient, sagt *Posselt*, als Filter und Schutzwehr gegen die aus dem Verdauungstrakt eindringenden schädlichen Keime, die sie aufhält, abfaßt und unschädlich macht. Die bactericiden Eigenschaften sind jedoch nicht sehr hoch anzuschlagen; häufig wird sogar das Verweilen der Keime eben in diesem Medium recht verhängnisvoll.“ Es kommt zur Bildung der *Wagner*schen Lymphome und der „toxischen Pseudotuberkel“, die nach den neueren Untersuchungen bei jeder typhösen Infektion regelmäßig in der Leber gefunden werden, von hier aus zur *Infektion der Galle*, die ja ein sehr guter Nährboden für diese Keime ist. Hier hat sie neuerdings auch *Pick* wieder in nahezu 100% bei 69 obduzierten Paratyphusfällen nachgewiesen. In den meisten Fällen wird es dann im weiteren Verlauf der Krankheit den Abwehrstoffen des Körpers gelingen, diese Keime restlos zu beseitigen. In den anderen Fällen ergeben sich folgende Verlaufsmöglichkeiten, die in mannigfachster Weise miteinander kombiniert sein können:

1. In den Pseudotuberkeln und den häufigen, teilweise recht ausgedehnten Nekrosen der Leber haben die Keime weiterhin die Möglichkeit, ihre *pyogene* Eigenschaft auszuüben. Es kommt dann zur Bildung von kleineren oder größeren, solitären oder multiplen *Leberabscessen*, die m. E. die *wichtigste Grundlage der Dauerausscheidung* der Krankheitserreger bei meinem Material darstellen. Diese Prozesse machen natürlich, wenn sie sich nicht durch besondere Größe auszeichnen, klinisch überhaupt keine Erscheinungen. Die „subjektiven Beschwerden in der Oberbauchgegend“ gehören hierher, leichte Schwellungen der Leber u. a. m.

2. Die eben erwähnte Anwesenheit der Keime in der Galle stellt noch keine Krankheit dar; *Baktericholie und Galleninfekt sind scharf zu trennen*. In einzelnen Fällen kommt es aber auch zu einer *Cholangitis*, deren Grad nach *Posselt* in mannigfachster Weise wechseln kann. „Sie kann mehr gleichmäßig diffus sein, sie kann aber auch auswählenden Charakter annehmen, es können mitunter nur die großen Gallenwege, andererseits wieder nur die feinsten und Gallencapillaren beteiligt sein, im letzteren Falle stets mit einer wesentlichen Beeinflussung der Gallensekretionsverhältnisse und Störungen der Leberzelltätigkeit.“ Sie kann zu Ulcerationen, Narben- und Strikturbildungen führen, manchmal treten auch allgemeine und lokale Erweiterungen der Gallengänge in Erscheinung.

3. Häufiger als die Gallengänge erkrankt auf die gleiche Weise die *Gallenblase*, und zwar in ganz verschieden langer Zeit seit Beginn der typhösen Erkrankung. Zu den bereits vorhandenen *Keimen* muß dann noch eine *Ursache* hinzutreten, die uns meist unbekannt bleibt; sicher

spielen Stauungen dabei eine große Rolle. Auch hier kann es dann weiterhin zur Bildung von Geschwüren, Konkrementen, Wandabscessen, Gangrän, Verjauchung, zur Pericholecystitis und zu Perforationen kommen.

Bestand schon *vor* der typhösen Erkrankung eine chronische Cholecystitis oder Cholelithiasis, so finden die Keime hier einen Locus minoris resistentiae, wo sie für immer verbleiben können. Diese Verlaufsmöglichkeit ist die *häufigste Ursache der Dauerausscheidung bei Frauen*: *primäres Gallenleiden, sekundär nach einem typhösen Infekt Dauerausscheidung im Stuhl.*

Bei meinem Material, welches nur *Männer* umfaßt, kommen m. E. hauptsächlich die erwähnten Prozesse in der *Leber* in den mannigfachsten Kombinationen, erst *sekundär die Cholecystitis* in Betracht. Natürlich können auch beispielsweise die Lebererkrankungen heilen, so daß dann eine reine chronische Cholecystitis zurückbleibt.

4. *Serologie.*

Bei 96 Bacillenträgern sind 124 serologische Untersuchungen vorgenommen worden, davon 22 in anderen Lazaretten, die ich der Vollständigkeit halber mit hinzunehme. Dazu kommen noch 9 Genesende nach bakteriologisch sicherem Paratyphus A und 12 Rezidive mit positivem Blutbefund. Im ganzen berichte ich hier über 158 Untersuchungen.

Was zunächst die *Höhe des Agglutinationstiters* anlangt, so gibt darüber die folgende Übersicht Auskunft; es agglutinierten bis:

1 : 12 800	1
1 : 6400	4
1 : 3200	1
1 : 1600	14
1 : 800	10
1 : 400	28
1 : 200	34
1 : 100	17
1 : 50	5
negativ waren	44.

Wenn wir einen Titer von 1 : 800 und darüber als hoch und den Wert von 1 : 50 mit zu den negativen Fällen rechnen, so erhalten wir folgende Übersicht:

hoher Agglutinationstiter	in 30	Fällen	= 19%,
mittlerer „	„ 79	„	= 50%,
negativer „	„ 49	„	= 31%.

Auffällig ist, daß *in einer verhältnismäßig großen Zahl von Fällen Agglutinine nicht nachweisbar* sind, ganz im Gegensatz zum Typhus, wo im ganzen nur 11% negativ waren. Ich komme darauf noch zurück.

Auf der Tab. 11 habe ich die stark positiven und auf der Tab. 12 die negativen Fälle zusammengestellt. Ich habe auch die Zeit der serologischen Untersuchung, den klinischen Verlauf und die Dauer der Bacillenausscheidung angegeben; daraus ergeben sich bemerkenswerte Beziehungen.

Tabelle 11. *Die Fälle mit hohem Agglutinationstiter.*

Pat. Nr.	*Agglutinationstiter*			*Bacillenausscheidung*				*Klinischer Verlauf*
	Krankheitswoche	Labor.-Stamm	Eigener Stamm	Blut	Urin	Stuhl	Dauer der Ausscheidung	
583	16.	1 : 1600				+	bis 16. Woche	?
634	17.	1 : 800	1 : 1600			+	Dauerausscheider	mittelschwer
664	11.	1 : 1600	1 : 12 800		+		,,	,,
675	10.	1 : 1600	1 : 6400		+		bis 26. Woche	schwer
711	6.	üb. 1 : 1600			+	+	bis 22. Woche	mittelschwer
790	20.	1 : 1600		+	+		Dauerausscheider	schwer
	29.	1 : 1600						
943	10.	1 : 3200	1 : 1600			+	,,	mittelschwer
	17.	1 : 400	1 : 800					
986	2.	neg.				+	bis 13. Woche	,,
	10.	1 : 1600	1 : 1600					
1005	1.	neg.				+	bei uns bis 21. Wo.,	,,
	2.	,,					wohl Dauerausscheid.	
	3.	,,						
	10.	1 : 1600	1 : 6400					
1017	9.	1 : 1600			+	+	bei uns bis 10. Wo.,	,,
							viell. Dauerausch.	
1034	9.	1 : 1600	1 : 1600	+		+	bis 8. Woche	,,
1035	9.	1 : 1600	1 : 1600			+	bis 12. Woche	schwer
1211	3.	1 : 50				+	bei uns bis 22. Wo.,	mittelschwer
	15.	1 : 400	1 : 1600				wohl Dauerausscheid.	
1252	2.	1 : 2000			+	+	bei uns bis 14. Wo.,	,,
	11.	1 : 800	1 : 400				viell. Dauerausch.	
1271	18.	1 : 1600	1 : 1600		+	+	bis 15. Woche	schwer
Gr.	25.	1 : 6400		+			kein Bac.-Tr.	sehr schwer
Bl.		1 : 1600		+			,,	?
Mei.		1 : 1600		+			,,	?
Thü.		1 : 6400		+			,,	?

Was zunächst die bakteriologischen Verhältnisse betrifft, so finden wir auf der Tab. 11 meist lange oder Dauerausscheidungen, nur 3 Kranke werden innerhalb des ersten Quartals wieder keimfrei, auf der Tab. 12 dagegen sind hauptsächlich Geheilte aufgeführt, 11 von 23 sogar innerhalb des ersten Vierteljahrs. Demnach hat auch beim Paratyphus A die *Dauer der Ausscheidung* einen Einfluß auf die Agglutinine; es gibt aber auch Dauerausscheider mit negativem Titer, wie wir oben in den mitgeteilten Krankengeschichten gesehen haben.

Tabelle 12. *Die Fälle mit negativer Agglutination.*

Pat.-Nr.	Krankheitswoche	Bacillenausscheidung				Klinischer Verlauf
		Blut	Urin	Stuhl	Dauer der Ausscheidung	
585	12.			+	bis 14. Woche	leicht
587	19.			+	"	mittelschwer
589	13.			+	bis 17. Woche	schwer
638	16,			+	Dauerausscheider	"
641	14.			+	bis 8. Woche	leicht
645	10.			+	bis 5. Woche	"
647	10.			+	"	"
648	11.			+	bis 6. Woche	"
653	8.			+	bis 4. Woche	"
660	18.			+	bis 14. Woche	mittelschwer
665	14.			+	bis 9. Woche	schwer
669	12.			+	bis 14. Woche	"
713	12.			+	bis 8. Woche	leicht
736	7.			+	bis 6. Woche	"
739	17.			+	Dauerausscheider	"
740	13.			+	bis 12. Woche	?
795	1.		+		bis 10. Woche	mittelschwer
	9.					
797	18.			+	bis 14. Woche,	leicht
	26.				dann B-Dauerausscheider	
806	12.			+	bis 7. Woche	mittelschwer
843				+	wird B-Dauerausscheider	angebl. nicht krank
924	9.	+		+	bis 12. Woche	mittelschwer
1036	3.			+	bis 15. Woche	"
	12.					
1243	10.			+	bis 7. Woche	leicht
Kr.	10.	+			kein Bac.-Tr.	schwer
Sa.	11.	+			"	"
Ge.	12.			+	"	leicht
Mü.		+			"	?

Weniger klar liegen die Verhältnisse bei dem klinischen Verlauf der Krankheit. Auf Tab. 11 sind die meisten Fälle als mittelschwer, auf Tab. 12 die meisten als leicht bezeichnet. Demnach scheint auch die Schwere der Krankheit einen Einfluß auf die Fähigkeit des kranken Körpers, Agglutinine zu bilden, auszuüben, aber mit gewissen individuellen Schwankungen. Die *schweren* Fälle sind nämlich auf beide Tabellen etwa *gleichmäßig* verteilt; 5 haben einen hohen und 6 einen negativen Agglutinationstiter. Es ist schon darauf aufmerksam gemacht worden, daß *tödlich* verlaufende Fälle oft keine Agglutinine im Serum haben. Ich habe darüber keine Erfahrung. Jedenfalls übt die Schwere der Erkrankung im allgemeinen nur einen beschränkten Einfluß auf die Agglutininbildung aus, individuelle Verhältnisse sind dabei wesentlich im Spiel. Der einzige Fall, den ich als sehr schwer bezeichnet habe, hatte einen verhältnismäßig hohen Titer; der Kranke hatte zunächst

einen typischen Typhus mit 36tägigem Fieber, dann *drei* Rezidive von je 3—4 Wochen Dauer; gleichzeitig ein Beispiel für eine besonders schwere Paratyphus A-Infektion.

Der *zeitliche Ablauf des Agglutinationsphänomens* verdient noch eine besondere Besprechung. Von 132 Untersuchungsergebnissen, zu denen ich chronologische Angaben besitze, waren in der

1.—2.	Woche	negativ	8 = 67%	positiv	4 = 33%
3.—4.	„	„	4 = 50%	„	4 = 50%
5.—6.	„	„	1 = 33%	„	2 = 67%
7.—8.	„	„	2 = 25%	„	6 = 75%
9.—10.	„	„	9 = 27%	„	24 = 73%
11.—13.	„	„	10 = 37%	„	17 = 63%
14.—17.	„	„	5 = 25%	„	15 = 75%
18.—21.	„	„	4 = 33%	„	8 = 67%
22.—26.	„	„	1 = 20%	„	4 = 80%
später		„	2 = 50%	„	2 = 50%.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich folgendes:

1. *Die Agglutinine treten verhältnismäßig spät im Blutserum der Kranken auf.* In den ersten 4 Wochen fällt die serologische Untersuchung in über der Hälfte der Fälle negativ aus. Diese Methode ist also nicht im *Beginn* der Erkrankung als diagnostisches Hilfsmittel geeignet.

2. *Das Agglutinationsphänomen ist noch lange nach Überstehen der Krankheit festzustellen.* Es ist auch viel länger als die Bacillenausscheidung vorhanden. Wir haben in dieser Untersuchungsmethode hauptsächlich ein Mittel, die *abgelaufene* Krankheit zu diagnostizieren.

3. *Der negative Ausfall der serologischen Untersuchung spricht nicht gegen das Vorhandensein einer Paratyphus A-Infektion.* Ich habe oben bereits angegeben, daß in etwa ein Drittel der Fälle Agglutinine überhaupt nicht nachweisbar sind.

Bemerkenswert ist ferner noch das Verhalten der *Typhusnebenagglutinine.* Von 121 Fällen war der Agglutinationstiter für Paratyphus A nur in 48 = 40% Fällen höher als für Typhus; in 21 Fällen waren die Werte gleich und in 52 Fällen der Typhustiter höher. Auch dadurch wird der Wert dieser Probe wesentlich eingeschränkt. Ich betone aber, daß es sich hier um gegen Typhus Schutzgeimpfte handelte.

Schließlich erwähne ich noch, daß mit der *Urinausscheidung* meist ein hoher Agglutinationstiter verbunden ist. Auf Tab. 11 sind 7, meist Dauerausscheider, aufgeführt, auf Tab. 12 nur ein in der 10. Woche geheilter.

Meine Beobachtungen an Paratyphus A-Bacillenträgern fasse ich folgendermaßen zusammen:

1. Der Paratyphus A hat im Kriege bei uns lange nicht die Bedeutung des echten Typhus und des Paratyphus B gehabt. Die meisten Erkrankungen fallen in den Herbst 1915, wurden aber damals größten-

teils gar nicht erkannt. In jedem folgenden Herbst ist der Paratyphus A wieder aufgetreten, hat aber an Zahl der Erkrankungen immer mehr abgenommen.

2. Von 55 Bacillenträgern aus dem 2. Halbjahr 1915 war nur bei 4 = 7% die Diagnose richtig, im 1. Halbjahr 1916 von 18 nur bei 3=17%; erst im 2. Halbjahr 1916 war von 43 bei 31 = 72% die Diagnose auf dem Krankenblatt richtig gestellt worden.

3. Von 118 Bacillenträgern waren 110 = 93% im Stuhl und 23 = 20% im Urin positiv.

4. Relativ häufig setzte die Bacillenausscheidung erst spät ein, oft Wochen nach Fieberende, besonders im Urin.

5. Die Heiltendenz ist bei Paratyphus A-Bacillenträgern viel besser als beim Typhus: 60% werden im 1., weitere 20% im 2. Vierteljahr seit Beginn der Erkrankung wieder bacillenfrei.

6. Während bei Frauen die schon vorher kranke, dann mit den Keimen der Typhusgruppe infizierte Gallenblase die Hauptursache der Dauerausscheidung darstellt, spielen bei Männern Absceßbildungen in der Leber die wichtigste Rolle, evtl. auch eine sekundäre Cholangitis und Cholecystitis, in den mannigfachsten Kombinationen.

7. Die Agglutinationsprobe fällt in einem Drittel der Fälle überhaupt negativ aus. Der negative Ausfall spricht also durchaus nicht gegen das Bestehen einer Paratyphus A-Infektion.

8. In den ersten 4 Wochen fällt die serologische Untersuchung sogar in über 50% der Fälle negativ aus. Sie hat also nur einen geringen diagnostischen, wohl aber einen anamnestischen Wert.

9. Bei Stuhldauerausscheidern sind oft spezifische Agglutinine nicht nachweisbar. Urinausscheider haben dagegen meist einen hohen Agglutinationstiter.

10. Bei Typhusschutzgeimpften werden durch eine Paratyphus A-Infektion die Typhusagglutinine wieder mobilisiert. Der Titer für Typhus ist meist höher als der für Paratyphus A.

III. Paratyphus B.

„Der Paratyphus in seinen verschiedenen Formen hat im Verhältnis zu anderen Kriegsseuchen eine untergeordnete Bedeutung“, sagte *Stintzing* noch 1916 auf der Warschauer Tagung des Deutschen Kongresses für innere Medizin als Einleitung zu seinem Referat. Diese Auffassung hat sich für die Zukunft als nicht richtig erwiesen, denn schon im gleichen Sommer begann der Paratyphus B an der Westfront eine sehr wesentliche Rolle zu spielen. Der Paratyphus A hatte bereits im Herbst 1915 eine größere Bedeutung gehabt als der echte Typhus, wie ich oben ausgeführt habe. An der österreichischen Südwestfront

sah *Galambos* sogar schon im Herbst 1915 dreimal soviel Paratyphus B- wie Typhusfälle. In seinem Referat empfahl *Stintzing* die Fernhaltung der Dauerausscheider von der Truppe und die Ausdehnung der Schutzimpfung auf die beiden Formen des Paratyphus. Dem ist aber nicht Folge geleistet worden. So haben wir Gelegenheit gehabt, zu sehen, wie eine Erkrankung aus der Typhusgruppe verläuft *ohne* eine Schutzimpfung und *ohne* Isolierung der Dauerausscheider: *Der Paratyphus B hat sich von Jahr zu Jahr mehr ausgebreitet.* Der Typhus ist durch diese Maßnahmen so gut wie beseitigt worden; der Paratyphus A hat sich, weil wenigstens die Dauerausscheider von der Truppe ferngehalten wurden, nicht weiter ausgebreitet, der Paratyphus B dagegen zeigte keinerlei Hemmung. Die Bedeutung dieser sanitären Maßnahmen erscheint dadurch in einem ganz besonderen Lichte.

Tabelle 13. *Gesamtzahl der Paratyphus B-Bacillenträger.*

		Als Bacillenträger gekommen	Davon in Spa noch positiv	In Spa neu festgestellte Bacillenträger	Gesamtzahl der in Spa positiven Bacillenträger
1915.	Januar	—	—	3	3
	Februar	—	—	4	4
	März	—	—	2	2
	April	3	3	4	7
	Mai	5	4	5	9
	Juni	2	2	5	7
	Juli	33	8	2	10
	August	14	5	2	7
	September	7	1	5	6
	Oktober	7	1	5	6
	November	12	6	4	10
	Dezember	1	1	11	12
	Zusammen	84	31	52	83
1916.	Januar	7	3	4	7
	Februar	1	—	2	2
	März	3	3	1	4
	April	10	9	—	9
	Mai	3	3	7	10
	Juni	1	1	6	7
	Juli	32	17	12	29
	August	19	10	19	29
	September	14	7	16	23
	Oktober	16	15	18	33
	November	75	33	21	54
	Dezember	54	18	31	49
	Zusammen	235	119	137	256
1917.	Januar	129	20	29	49
	Februar	126	31	13	44
Gesamtzahl		**574**	**201**	**231**	**432**

Erst nach Beendigung des Krieges hat sich die Meinung über die Bedeutung des Paratyphus B geändert. Noch 1919 sagt *Uhlenhuth* in dem neuen Handbuch der Mikrobiologie, daß er als Kriegsseuche nicht die Bedeutung des Typhus gehabt habe. Im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege setzt *Stintzing* ihn an die 4. bis 5. Stelle unter den Kriegsseuchen, und *Hübner* berichtet über seinen Verlauf: „1914 auf geringer Höhe, 1915 Zunahme, 1916 ein Nachlassen und 1917 ein Anschwellen, wie man es nicht für möglich gehalten hatte." Meine Ausführungen werden zeigen, daß die Bedeutung des Paratyphus B sowohl im ganzen als auch schon in der Mitte des Krieges eine wesentlich größere gewesen ist.

Mein Material umfaßt, wie die Tab. 13 zeigt, im ganzen 805 Paratyphus B-Bacillenträger, von denen 432 in Spa noch positiv waren. Die Beobachtungen an diesen sollen im folgenden mitgeteilt werden.

1. *Epidemiologie.*

In den beiden ersten Abschnitten habe ich bereits darauf hingewiesen, daß sich unter den Typhusgenesenden in Spa zahlreiche Paratyphusfälle befunden haben, und habe folgende Zahlen errechnet:

im 1. Kriegsjahr fanden sich 11% Paratyphusfälle, und zwar waren dies sämtlich Paratyphus B-Erkrankungen;

im 2. Kriegsjahr 50% Paratyphus, und zwar 26% A, also 24% Paratyphus B;

im 3. Kriegsjahr 40% Paratyphus, davon 15% A, also 25% Paratyphus B. Das gleiche Bild sehen wir, wenn wir die Diagnosen auf den Krankenblättern der Paratyphus B-Bacillenträger berücksichtigen. Von 311 Fällen, bei denen ich über klinische Notizen verfüge, war:

im Jahre 1914 von 13 Fällen bei keinem die Diagnose richtig gestellt worden, also 100% falsch;

im Jahre 1915 waren von 81 Fällen 31 richtig diagnostiziert worden und 50= 62% falsch;

im Jahre 1916 waren von 227 Fällen 114 als Paratyphus B erkannt worden, aber 103 = 45% gingen unter anderer Diagnose.

Alle Fälle, die nur klinisch beobachtet wurden, und alle Fälle, bei denen die bakteriologische Untersuchung versagte, gingen eben unter der Diagnose „Typhus".

Im ganzen wurden von 311 Bacillenträgern 166 = 53% während ihrer Krankheit gar nicht als Paratyphus B erkannt. Ich betone dabei, daß es sich bei meinen Beobachtungen nur um die Zeit bis Februar 1917 handelt. Schon die eben mitgeteilten Zahlen zeigen, daß im Laufe der Zeit immer mehr Fälle richtig diagnostiziert worden sind. Im Jahre 1917 sind sicher die Verhältnisse noch besser gewesen.

Hübner gibt an, wie bereits erwähnt, daß der Paratyphus B erst im Jahre 1917 erheblich zugenommen habe. Das stimmt nicht mit meinen Beobachtungen überein, die sich freilich nur auf die Westfront erstrecken. Auf der Tab. 14 habe ich die Paratyphus B-Bacillenträger nach der Zeit

Tabelle 14. *Monat der Erkrankung der Typhus- und Paratyphus B-Bacillenträger.*

	1914		1915		1916	
	Ty.	*B.*	*Ty.*	*B.*	*Ty.*	*B.*
Januar	—	—	48	3	3	8
Februar	—	—	39	3	3	4
März	—	—	18	2	—	7
April	—	—	10	12	—	6
Mai	—	—	6	7	2	10
Juni	—	—	11	6	—	24
Juli	—	—	12	8	1	29
August	—	—	14	3	—	36
September	14	—	17	9	5	46
Oktober	62	1	13	10	1	19
November	95	5	7	9	1	20
Dezember	70	5	2	2	—	1
	241	11	197	74	16	210

ihrer Erkrankung zusammengestellt und zum Vergleich daneben die Typhusbacillenträger. Wir sehen hier, daß das Verhältnis Typhus : Paratyphus B folgendes ist:

1914 . . . . 1 : 0,04,
1915 . . . . 1 : 0,4,
1916 . . . . 1 : 13,5.

Der Paratyphus B hat also an der Westfront bereits 1915 eine wesentliche Rolle gespielt. 1916 hat er schon eine ganz gewaltige Ausdehnung gewonnen. Das Verhältnis Typhus : Paratyphus B hat sich in den zwei Jahren 1914—1916 bereits fast völlig umgekehrt, wie die Tab. 14 zeigt. Auf der Abb. 5 habe ich die Zahlen für Paratyphus B in Form einer Kurve dargestellt, um das eben Festgestellte noch besser zu zeigen.

Für die folgende Zeit ergibt sich aus allen anderen Beobachtungen, daß der Paratyphus B noch weiter zugenommen hat. Herr Dr. *Hermel* hat in Spa nach meinem Fortgang im Jahre 1917 noch 9 Typhus- und 245 Paratyphus B-Bacillenträger festgestellt. Demnach kommen auf das Jahr 1917 13 Typhus- und 338 Paratyphus B-Bacillenträger gegenüber 43 und 256 im Jahre 1916. Schon diese Zahlen, ohne Rücksicht auf die Zeit der Erkrankung, ergeben einen weiteren, wenn auch nicht mehr so erheblichen Anstieg der Paratyphus B-Fälle. Im Seuchenlazarett Inor war nach den Zahlen, die *Hübner* mitteilt, bereits im Jahre 1916 das Verhältnis Typhus : Paratyphus B wie 1 : 20, 1917 sogar

1 : 23. Aus allen diesen Zahlen ergibt sich, daß der *Paratyphus B im Jahre* 1917 *weiter, aber nicht mehr so erheblich zugenommen hat.* Für das Jahr 1918 fehlen überall Zahlen, jedoch ist auch in dieser Zeit ein Rückgang nicht anzunehmen.

Aus dem Gesagten ergibt sich folgendes epidemiologisches Bild an der Westfront im Laufe des Krieges:

im Herbst 1914 beherrschte die große Typhusepidemie völlig das Bild; immerhin waren dabei schon 11% Paratyphus B-Fälle;

im Herbst 1915 sahen wir eine neue kleine Erhebung der Typhuskurve, das endgültige Abklingen; der Paratyphus B hatte bereits im Laufe des Sommers nicht unerheblich zugenommen; an Zahl die meisten Fälle lieferte der neu aufgetretene Paratyphus A;

vom Herbst 1916 an stand der Paratyphus B weit im Vordergrund, der Typhus hatte so gut wie aufgehört, zu existieren, und der Paratyphus A spielte im Vergleich zum B eine geringe Rolle; genau das gleiche Bild zeigte sich im Herbst 1917.

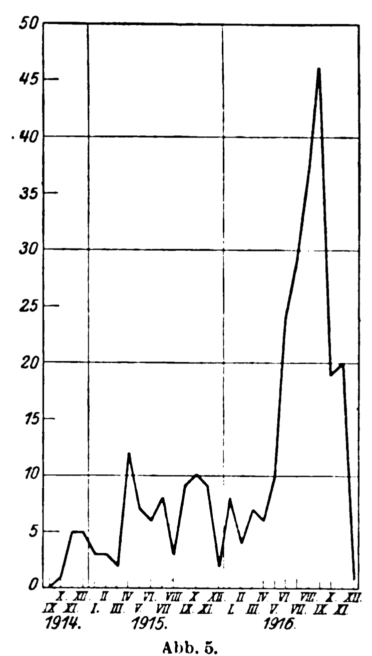


Abb. 5.
Zeit der Erkrankung der Bacillenträger.

Die *Gesamtzahl der Paratyphus B-Erkrankungen im Kriege* läßt sich nicht einmal schätzen. Da wir in Spa im ganzen etwa doppelt so viele Paratyphus B- als Typhusbacillenträger beobachtet haben, nehme ich an, daß *mindestens doppelt so viele Soldaten an Paratyphus B erkrankt sind als an Typhus.* Wahrscheinlich waren es jedoch noch viel mehr. *Hübner* berichtet schon über 21 353 bakteriologisch festgestellte Fälle.

Der Paratyphus B gehört demnach *neben der Ruhr und der Grippe an die erste Stelle unter den Kriegsseuchen.* Es ist recht bemerkenswert, daß gerade diese drei Erkrankungen, die man von vornherein wenig gefürchtet hatte, die größte Verbreitung gefunden haben. Die schweren Kriegsseuchen dagegen, Typhus, Cholera und Fleckfieber sind dank den umfassenden Vorsichtsmaßregeln, insbesondere den Schutzimpfungen, an Bedeutung ganz zurückgetreten. Es ergeben sich daraus wichtige Hinweise für zukünftige Fälle.

Die *Ursache der enormen Ausbreitung des Paratyphus B liegt sicher in der starken Zunahme der Dauerausscheider unter den Fronttruppen.* Der gleichen Meinung ist *Hübner.* Es kommt ja auch gar nichts anderes

in Betracht. Denn die Bedingungen der Entstehung sind bei den drei Keimen, die das klinische Bild des Typhus hervorrufen, die gleichen. Beim Typhus und Paratyphus A wurden die Dauerausscheider isoliert, beim Paratyphus B nicht. Daß diese Keime auch außerhalb des Menschen fortbestehen und auch bei Tierkrankheiten eine Rolle spielen, kommt m. E. für diese Frage gar nicht in Betracht. Das gleiche Verhalten zeigen ja auch andere Krankheitserreger, z. B. Streptokokken. Wir wissen aber, daß die von einem *kranken Menschen* stammenden Keime einen besonderen Grad von Virulenz besitzen, daß wir aber auch bei Tierversuchen durch eine Tierpassage die Virulenz des betreffenden Stammes erheblich steigern können. Da kann doch die „Menschenpassage" beim Dauerausscheider nicht gleichgültig sein, vielmehr müssen wir diesen Keimen gerade eine besondere Virulenz für andere Menschen zuschreiben, wenn bei diesen die nötige Disposition vorhanden ist. Daß sich die verschiedenen Stämme desselben Erregers verschieden verhalten, zeigt u. a. auch der verschieden hohe Agglutinationstiter gegenüber dem eigenen und einem fremden Stamm bei Dauerausscheidern, worauf ich bereits hingewiesen habe. Im Zusammenhang hiermit will ich noch einen Versuch erwähnen, den ich auf Veranlassung unseres damaligen Chefarztes, Prof. *Paul Krause*, gemacht habe, um festzustellen, wie lange sich Paratyphus B-Bacillen in der Außenwelt halten. Dieser Versuch ist im Zusammenhang mit der Frage der Bedeutung der Dauerausscheider bemerkenswert. Der Stuhlgang eines Paratyphus B-Bacillenträgers wurde im Garten der Station mit einer etwa 10 cm hohen Erdschicht bedeckt und von Zeit zu Zeit Proben davon entnommen, zuerst von dem Stuhl, später, als dieser nicht mehr erkennbar war, von dem Erdreich. Vom 8. X. 1916 bis 11. III. 1917 wurden die Keime in jeder Probe nachgewieen; sie überdauerten Regen, Schnee und starken Frost. Dieser Versuch zeigt, daß die Paratyphus B-Dauerausscheider insoweit noch gefährlicher sind als die Typhusbacillenträger.

2. *Bakteriologie.*

Ich berichte in der gleichen Weise wie in den beiden ersten Abschnitten.

1. Art der Ausscheidung. Von 323 Paratyphus B-Bacillenträgern, von denen ich bakteriologische Tabellen besitze, zeigten die Keime:

nur im Stuhl	271 = 84%
daneben auch im Urin	20 = 6%
nur im Urin	12 = 4%
daneben auch im Stuhl	11 = 3%
im Stuhl und Urin gleichmäßig	9 = 3%

Es waren also:

Stuhlausscheider	311 = 96%
Urinausscheider	25 = 16%
gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider	43 = 13%

Wir sehen hier also etwa die gleichen Zahlen wie beim Paratyphus A und beim Impftyphus.

Über die Häufigkeit der positiven Befunde und die Form der Ausscheidung gibt die Tab. 15 Auskunft. Von den Stuhlausscheidern waren 1—3 mal positiv zwei Fünftel, von den Urinausscheidern vier Fünftel der Fälle. Bei den Stuhlausscheidern fand sich am häufigsten eine regelmäßige Ausscheidung, bei den Urinausscheidern waren die meisten nur einmal positiv. Auf weitere Einzelheiten will ich hier nicht näher eingehen; ich denke über die Beobachtungen beim Paratyphus B noch a. a. O. ausführlicher berichten zu können.

Tabelle 15. *Art der Ausscheidung.*

		Stuhl:	Urin:
Es waren:	einmal positiv	64	28
	zweimal positiv	33	8
	dreimal positiv	28	4
Gesamtzahl		**125**	**40**
Von den häufiger positiven Fällen schieden die Keime aus:	regelmäßig	110	4
	schubweise	26	1
	spärlich	52	5
Gesamtzahl		**188**	**10**

2. Der *Beginn der Ausscheidung* läßt sich beim Paratyphus B viel besser beurteilen, weil in einer ganzen Reihe von Fällen schon während der Krankheit bakteriologische Untersuchungen vorgenommen worden sind. Die Befunde bei 138 Stuhl- und 27 Urinausscheidungen habe ich auf der Tab. 16 zusammengestellt. Hier zeigt sich, daß die Krankheitskeime im Stuhl viel eher nachgewiesen worden sind als im Urin. Die Ausscheidung begann:

Tabelle 16. *Beginn der Ausscheidung.*

	Stuhl:	Urin:		Stuhl:	Urin:
1.	27	—	11.	2	4
2.	34	—	12.	6	6
3.	13	4	13.	4	—
4.	5	—	14.	2	—
5.	7	1	15.	1	—
6.	8	3	17.	2	—
7.	7	4	19.	1	—
8.	7	2	20.	1	—
9.	7	1	22.	—	1
10.	4	1			

im 1. Monat im Stuhl 79 mal = 57%, im Urin 4 mal = 15%,
„ 2. „ „ „ 29 mal = 21%, „ „ 10 mal = 37%.
„ 3. „ „ „ 23 mal = 17%, „ „ 12 mal = 44%.

Die Stuhlausscheidung setzt also meist schon während der Krankheit ein, die Urinausscheidung dagegen oft erst im 2., noch häufiger sogar im 3. Monat seit Beginn der Erkrankung. Diese Erscheinung ist hier noch ausgesprochener als beim Paratyphus A, wo ich bereits darauf aufmerksam gemacht habe.

Andererseits zeigt die Tabelle aber auch, daß es, wie beim Typhus und Paratyphus A, eine *ganze Reihe von Fällen gibt, bei denen die Ausscheidung sowohl im Stuhl wie auch im Urin erst sehr spät einsetzt.*

3. Die *Dauer der Ausscheidung* läßt sich nicht mit Sicherheit beurteilen, weil, wie die Tab. 17 zeigt, ein großer Teil der Paratyphus-B-Bacillenträger mit noch positiven Befunden wegen Platzmangel in andere Lazarette überführt werden mußte. Immerhin sind von den

Tabelle 17. *Dauer der Ausscheidung.*

	Als *geheilt* entlassen		Als *ungeheilt* entlassen	
	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin
positiv bis 1. Woche	1	—	—	—
„ „ 2. „	6	—	—	—
„ „ 3. „	1	—	—	—
„ „ 4. „	8	—	—	—
„ „ 5. „	9	1	—	—
„ „ 6. „	15	3	—	—
„ „ 7. „	8	5	2	—
„ „ 8. „	16	2	2	—
„ „ 9. „	15	4	2	—
„ „ 10. „	13	3	3	2
„ „ 11. „	8	3	10	1
„ „ 12. „	3	2	8	—
„ „ 13. „	7	1	15	1
Gesamtzahl I. Quartal	**110**	**24**	**42**	**4**
positiv bis 14. Woche	5	—	16	1
„ „ 15. „	3	1	8	—
„ „ 16. „	3	—	11	—
„ „ 17. „	1	—	12	2
„ „ 18. „	2	1	6	—
„ „ 19. „	—	—	5	—
„ „ 20. „	1	—	5	1
„ „ 21. „	2	—	7	—
„ „ 22. „	—	—	7	1
„ „ 23. „	1	—	1	—
„ „ 24. „	—	1	3	—
„ „ 25. „	1	—	1	—
„ „ 26. „	—	—	—	—
Gesamtzahl I. Halbjahr	**129**	**27**	**124**	**9**
Dauerausscheider	—	—	**34**	**4**

338 Stuhlausscheidern der Tab. 17 im ersten Vierteljahr seit Beginn der Erkrankung bereits 110 = 38% sicher wieder bacillenfrei, von den 40 Urinausscheidern sogar 24 = 60%. Während unserer Beobachtung sind Dauerausscheider geworden im Stuhl 34 = 12% und im Urin 4 = 10%; dazu kommt natürlich noch der größte Teil der ungeheilt Entlassenen. Zu den Geheilten kommen andererseits noch die 373 Bacillenträger hinzu (s. Tab. 13), die bei uns nicht mehr positiv waren. Ich nehme demnach an, daß *von den Paratyphus B-Bacillenträgern im 1. Quartal seit Beginn der Krankheit bereits 60—70% wieder bacillenfrei werden, im* 2. *Quartal weitere* 10—20%; *Dauerausscheider werden etwa 20—30%*.

Die Heilungsaussichten sind also beim Paratyphus B wesentlich besser als beim Typhus gewesen, aber nicht ganz so gut wie beim Paratyphus A, da beim B mehr Dauerausscheider geworden sind. Dem Paratyphus B eigentümlich ist aber die in den meisten Fällen schnell vorübergehende Ausscheidung im unmittelbaren Anschluß an die Krankheit. Ich habe darauf schon mehrfach hingewiesen.

Der angegebene Prozentsatz der Dauerausscheider deckt sich mit den Feststellungen von *Rimpau* bei der organisierten Typhusbekämpfung, obwohl sein Material hauptsächlich Frauen und Kinder umfaßte. Er fand unter 237 Bacillenträgern 66 = 28% Dauerausscheider. Die Angabe von *Stintzing*, daß die Erreger, in den Harnapparat eingedrungen, hier länger haften als im Darm, habe ich dagegen bei Paratyphus A und B nicht bestätigen können.

Erwähnen will ich noch, daß wir bei einer ganzen Reihe von Kranken verschiedene Keime gleichzeitig oder nacheinander nachgewiesen haben. Einige solche Fälle habe ich schon im 1. und 2. Abschnitt besprochen. In einem Falle fanden wir Paratyphus B-Bacillen nach Choleravibrionen, bei einer ganzen Reihe von Kranken lag eine Mischinfektion mit der Pseudodysenterie Y vor, manchmal auch eine Infektion *nach*einander oder nur eine nachträgliche Ansiedlung der Paratyphus B-Bacillen auf dem kranken Darm. In 2 Fällen wiesen wir sogar Paratyphus A-, B- und Pseudodysenterie Y-Bacillen gleichzeitig nach.

3. *Klinik.*

Schon oben habe ich erwähnt, daß von 13 Paratyphus B-Fällen im Jahre 1914 keiner bakteriologisch festgestellt worden ist, 1915 von 81 Fällen 31 = 38% und 1916 von 227 Fällen 114 = 55%. Im einzelnen wurde untersucht:

88 mal Blut,	davon positiv	38 = 43%,	negativ 50 = 57%,
128 mal Stuhl,	,, ,,	100 = 78%,	,, 28 = 22%,
47 mal Urin,	,, ,,	5 = 12%,	,, 42 = 88%.

Ferner wurden 59 Blutsera serologisch geprüft, von denen 36 = 61% einen Titer von 1 : 100 oder darüber mit Paratyphus B-Bacillen zeigten. Die besten Ergebnisse hat also auch hier die Stuhluntersuchung gehabt: wir sehen aus diesen Zahlen wieder die Häufigkeit der Stuhlausscheidung während der Krankheit.

Das *klinische Bild des Paratyphus B* ist ein recht mannigfaltiges gewesen, gleicht aber völlig dem des Impftyphus und des Paratyphus A. Während man früher die Gastroenteritis paratyphosa B scharf vom Paratyphus abdominalis trennte und diesen für bakteriell, jene für toxiscch bedingt hielt, haben gerade die zahlreichen Beobachtungen im Kriege gezeigt, daß diese Trennung zum mindesten nicht so scharf durchzuführen ist. Einzelne Autoren betonen sogar die Einheitlichkeit der Erkrankung und halten die Gastroenteritis nur für eine örtliche Erscheinung. Auch ich möchte mich dieser Ansicht anschließen, besonders deshalb, weil wir meist Übergänge von der einen in die andere Form gesehen haben.

Zunächst ist festzustellen, daß ein Darmkatarrh meist die Krankheit einleitet. Von 203 Fällen findet er sich bei 138, also in 68%. Bei 7 Fällen = 3% ist nur initiales Erbrechen erwähnt. In 58 Fällen = 29% sind dagegen keinerlei Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals vorhanden gewesen. Mit diesen, oft recht stürmisch einsetzenden Erscheinungen kann bereits die ganze Krankheit erledigt sein, bisweilen sind sie derartig, daß klinisch die Diagnose Ruhr gestellt wird. In einer Reihe von diesen Fällen liegt tatsächlich eine Mischinfektion vor, aber wohl nicht in allen. Diese Verlaufsform nenne ich *akute Gastroenteritis*. Wahrscheinlich kommt es schon bei dieser Form zu einer Infektion des Blutes; dafür sprechen der gelegentliche Nachweis der Krankheitserreger im Blut und das oft vorhandene Agglutinationsphänomen.

Meist entwickeln sich aber nach einem initialen Darmkatarrh andere Krankheitsbilder. Gelegentlich entsteht die sog. *chronische Form*, die ich bereits beim Typhus erwähnt habe, und die sich gerade beim Paratyphus B recht häufig findet. Sie ist hauptsächlich charakterisiert durch wochen- und monatelang anhaltende subfebrile Temperaturen; bald sind Darmstörungen dabei vorhanden, bald nur unbestimmte subjektive Beschwerden, bald überhaupt keine Erscheinungen. Auch bei dieser Form können die Krankheitserreger im Blute kreisen, wie ich gleich in einem Falle zeigen werde.

Am häufigsten findet sich bei meinen Paratyphus B-Bacillenträgern ein *typhoides Krankheitsbild*. Oft wird es durch akute Magendarmerscheinungen eingeleitet. Es kann einen leichten, mittelschweren oder schweren Verlauf nehmen.

Wie sich meine Fälle auf die einzelnen Formen verteilen, zeigt die Tab. 18, auf der ich den Krankheitsverlauf von 216 Bacillenträgern zu-

Tabelle 18. *Klinisches Bild.*

	Urinausscheider	Stuhlausscheider	Gesamtzahl
I. Typhoid	23 = 96%	135 = 69%	158 = 72%
a) schwer	10 = 42%	30 = 15%	40 = 18%
b) mittel	11 = 46%	91 = 47%	102 = 47%
c) leicht	2 = 8%	14 = 7%	16 = 7%
II. Chronische Form	0	34 = 18%	34 = 16%
III. Akute Gastroenteritis . .	1 = 4%	26 = 13%	27 = 12%
Gesamtzahl	24	195	219
Also *schwere* Fälle (Ia+b+II)	21 = 88%	155 = 80%	176 = 81%
leichte Fälle (Ic + III)	3 = 12%	40 = 20%	43 = 19%

sammengestellt habe. Während *Stintzing* für die Gastroenteritis und den eigentlichen Paratyphus je 50% der Erkrankungen angibt, sehen wir hier ein Typhoid in 72% der Fälle; das mag darin seinen Grund haben, daß es sich nur um Bacillenträger handelt, die meist vorher eine verhältnismäßig schwere Krankheit durchmachen. Weiter fällt noch folgendes auf:

1. Eine Urinausscheidung entwickelt sich meist nach einem typhoiden Krankheitsbild.

2. Die chronische Form findet sich nur bei künftigen Stuhlausscheidern, und hier sogar relativ häufig. Sie muß also damit in irgendeinem Zusammenhang stehen; vielleicht beruht sie auf einzelnen, längere Zeit peristierenden Darmgeschwüren oder aber auf Krankheitsprozessen in der Leber. Die Ursachen der verschiedenen Verlaufsformen sind ja überhaupt noch dunkel.

Die geschilderten Krankheitsbilder treten nun entweder für sich allein auf, oder sie gehen ineinander über. Die Häufigkeit der initialen Gastroenteritis habe ich eben schon betont. Alle möglichen anderen Kombinationen kommen vor. So kann sich nach einem Typhoid eine chronische Form entwickeln, oder erst nach einer längeren Pause entsteht nach einer akuten Gastroenteritis ein schweres Typhoid, u. a. m. Einige Krankengeschichten von Dauerausscheidern mögen als Erläuterung dienen, zunächst der häufigste Verlauf, ein mittelschweres Typhoid.

Fall 24. Pat. 719. Als Kind Diphtherie. Seit 1905 Gallenkoliken. Dreimal schwere Anfälle, 1908 und 1914, bei denen bis zur vollkommenen Wiederherstellung eine Zeit von ca. 2 Monaten verging. Am 27. III. 1916 erkrankte er von neuem an einem derartigen Anfall. Im Revier wird Gallenblasenentzündung festgestellt.

4. IV. Feldlazarett Damvillers. Temperatur 39,2°. Gallenblasenkuppe als sehr empfindliche Geschwulst unter dem rechten Rippenbogen fühlbar. Keine Leber-, keine Milzschwellung, kein Ikterus. 15 dünne, flüssige Stühle mit Schleim.

6. IV. Temperatur seit gestern subfebril. Keine Durchfälle mehr.

8. IV. Temperatur im Laufe des Tages von 36,4 auf 40° gestiegen. Gallenblasengegend wieder mehr druckempfindlich, Milzrand bei tiefer Atmung eben fühlbar. Im Blut Para. B-Bacillen. Aggl.: Ty. 1 : 400, Para. B und A negativ.

10. IV. Seuchenlazarett Inor. Temperatur dauernd um 40°. Roseolen +, Milz +, Alb. +.

Temperatur bis 15. IV. allmählich auf 37,7° gefallen, steigt dann wieder bis 39,5° am 17. IV., um schließlich in steilen Zacken bis 23. VI. zur Norm zu sinken.

29. IV. Temperatur normal, Appetit gut. Jeden 2. Tag normaler Stuhl. Zunge noch etwas belegt, Leber und Milz noch druckempfindlich. Im Stuhl Para. B-Bacillen.

12. V. Genesungsheim Spa. Klagt über Schmerzen in der Milzgegend. Kein krankhafter Befund.

20. V. In der letzten Zeit wieder Schmerzen in der linken Seite etwas unter dem Rippenbogen. Pat. kann fette Kost nicht vertragen. Milz nicht fühlbar. Es besteht eine Druckempfindlichkeit rechts 2 Querfinger über dem Nabel. Im Stuhl Para. B-Bacillen. Die weiteren bakteriellen Untersuchungen s. meinen Aufsatz mit *von Teubern*, Tabelle 5, S. 106. Aggl.: Para. B 1 : 8000, Ty. 1 : 200.

14. VI. Bei tiefer Atmung ist der untere Leberrand zu fühlen, deutlich druckempfindlich.

26. VII. Aggl.: Para. B 1 : 400, Para. A und Dy. Y negativ.

In dem eben zitierten Aufsatz berichten wir über diesen Kranken folgendes: Eine 1monatige Kur mit 3mal 1,0 Formyl-Gallensäure bringt die vorher regelmäßige Bacillenausscheidung nach etwa 3 Wochen zum Verschwinden. Der Pat. bleibt dann über 2 Monate lang bei 16 bakteriologischen Untersuchungen negativ, hätte also selbst nach den strengsten Bestimmungen längst entlassen werden können. Dann setzt aber die Bacillenausscheidung fast regelmäßig wieder ein. Eine Leberfunktionsprüfung mit 100,0 Glykose hatte keine alimentäre Glykosurie ergeben. Der Kranke klagt immer noch über zeitweise Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend. Objektiv besteht eine Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Wieder wird 1 Monat lang 3—6 mal 1,0 Formyl-Gallensäure gegeben, mit dem Erfolge, daß nach gut 3 Wochen Para. B-Bacillen im Stuhl nicht mehr nachgewiesen werden können. Diesmal bleibt der Pat. knapp 3 Wochen bei 7 Untersuchungen bacillenfrei.

11. IX. Die Leber überragt den Rippenbogen um reichlich 2 Querfinger. Bei erschlafften Bauchdecken ist undeutlich innerhalb der Mammillarlinie eine tumorartige Resistenz zu fühlen.

Anfang November leichte Gallenkolik.

2. XII. Der Kranke wird nach über 8monatiger Ausscheidung in das Bacillenträgerlazarett Köln entlassen. Von dort kommt er, nachdem sich im Stuhl vom 15. I. 1917 noch Para. B-Bacillen fanden, entsprechend den damaligen Befehlen wieder in seine Garnison.

Hier muß während der initialen Enteritis eine Infektion des Blutes vorhanden gewesen sein; die Keime finden in der schon vorher kranken Gallenblase einen Locus minoris resistentiae und machen hier die ersten Erscheinungen. Erst nach einigen Tagen entwickelt sich ein Typhoid. Der Kranke wird natürlich Dauerausscheider, die starke Schwellung der Leber spricht dafür, daß hier wahrscheinlich eine Absceßbildung vorhanden war neben der Cholecystitis.

Die nächste Krankengeschichte zeigt einen schweren Paratyphus abdominalis B mit Übergang in die chronische Form.

Fall 25. Pat. 1010. War früher nie ernstlich krank. Am 7. VIII. 1916 früh bekam er plötzlich 5—6 mal wässerigen Durchfall ohne Schleim und Blut, Leib und Kopfschmerzen, empfand große Mattigkeit und Appetitlosigkeit, Husten und Auswurf bestand schon einige Zeit. Krankmeldung.

9. VIII. Kriegslazarett Montigny. Temperatur s. Abb. 6. Zunge belegt, Lungen frei, Leib mäßig gespannt und schmerzhaft, Stuhl durchfällig, Alb. +.

13. VIII. Dauernd Leibschmerzen. Stuhl erbsenfarbig, enthält Paratyphus B-Bacillen. Im Urinsediment Epithelien, rote Blutkörperchen und Zylinder.

15. VIII. Leichte Benommenheit. Lungen links hinten unten rauhes Atmen und Giemen, Auswurf zäh, gelblich und übelriechend. Urin $^1/_2$ Prom. Eiweiß. Blut keimfrei; Aggl.: Ty. negativ. Para. B 1 : 200 + + +.

18. VIII. Pat. liegt apathisch im Bett, Sensorium jedoch frei. Klagt über Husten und Atembeschwerden. Über den Lungen verschärftes Atmen, rechts vereinzelte Rasselgeräusche. Schlechter Puls, Coffein, Campher. Diazo —, Alb. + +, im Sediment gekörnte Epithelzylinder.

19. VIII. 3 mal täglich Durchfall. Blut wieder steril. Aggl.: Ty. 1 : 100, Para B. 1 : 800.

25. VIII. Rechts hinten unten in reichlich Handbreite Dämpfung und Bronchialatmen. Vollkommene Benommenheit. Stuhl und Urin mehrmals frei von Krankheitserregern.

27. VIII. Deutliches Bronchialatmen bis zum Schulterblatt, reichlich kleinblasige Rasselgeräusche, über den übrigen Lungenpartien klein- bis mittelblasige, teils feuchte Rasselgeräusche. Links hinten unten gleichfalls in Handbreite Bronchialatmen und Dämpfung.

31. VIII. Temperatur am 29. VIII. kritisch abgefallen, noch subfebril. Zunge schleimig belegt. Links hinten unten in 4 Fingerbreite Schenkelton und unbestimmtes Atmen, am Schulterblatt deutlich Bronchialatmen; rechts hinten unten keine Dämpfung mehr, meist Bläschenatmen, feuchte kleinblasige Rasselgeräusche. Leib noch gespannt, nicht druckempfindlich, Milz nicht zu tasten.

4. IX. Subfebrile Temperaturen. Allgemeine Besserung hält an. Stuhl immer noch dünnflüssig, enthält wieder Para. B-Bacillen. Appetit kehrt wieder.

20. IX. Temperatur dauernd subfebril. Pat. fühlt sich wohl, steht stundenweise auf. Im Stuhl regelmäßig Para. B-Bacillen.

28. IX. Temperatur der letzten Tage erhöht. Subjektiv beschwerdefrei, objektiv keine Ursache nachzuweisen.

6. X. Links hinten unten mittelblasige feuchte Rasselgeräusche, sonst rauhes Atmen. Im Blut Para. B-Bacillen. Aggl.: Ty. 1 : 400, Para. B 1 : 3200. Alb. +, Diazo —.

8. XI. Fühlt sich noch matt und sieht blaß aus. Temperatur noch immer subfebril, jedoch seit 4 Wochen nicht mehr über 37,8°.

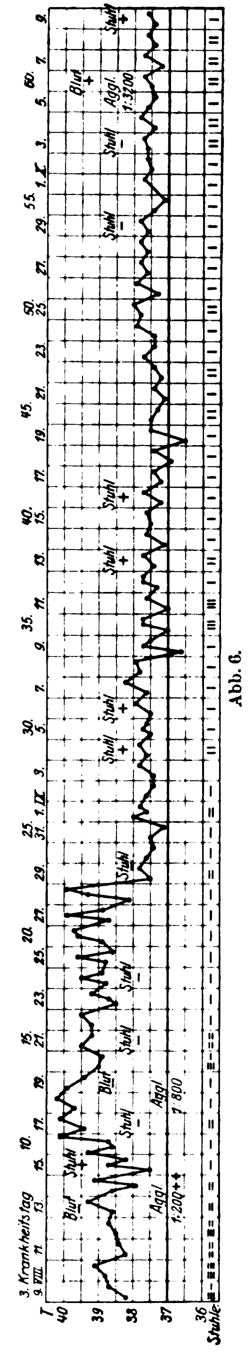


Abb. 6.

20. XI. Genesungsheim Spa. Klagt über zeitweise Leibschmerzen des Nachts. Kein Befund. Alb. —. Im Stuhl weiter Para. B-Bacillen.

7. XII. Zunge frei. Stuhl breiig.

7. I. 1917. Stuhl noch 2—4 mal täglich, meist breiig, zeitweise dünn; enthält fast regelmäßig spärlich Para. B-Bacillen. Aggl.: Para. B 1 : 1600 (6400), eigner Stamm 1 : 1600 (3200), Ent. Gaertner negativ, Ty. 1 : 100 (400), Para. A und Dy. Sh. negativ, Ps. Dy. Y 1 : 100.

16. III. Im Stuhl regelmäßig spärlich bis reichlich Para. B-Bacillen. Als Dauerausscheider entlassen nach über 7 monatiger Ausscheidung.

Das bemerkenswerteste an diesem Falle ist der positive Blutbefund am 60. Krankheitstage während der subfebrilen Periode. Die Klage über „zeitweise Leibschmerzen des Nachts" spricht für eine Erkrankung der Leber als Grundlage der Dauerausscheidung. Ich verweise auf meine Ausführungen über diese Frage im 2. Abschnitt.

Weiterhin führe ich noch einige Krankengeschichten von Dauerausscheidern an, die eine ganz leichte bzw. angeblich überhaupt keine Erkrankung vorher durchgemacht haben.

Fall 26. Pat. 773. Am 21. V. 1916 wurden bei Massenuntersuchungen an der Front in seinem Stuhl zahlreiche Para. B-Bacillen gefunden.

25. V. Seuchenlazarett Inor. Anamnese: Vor etwa 20 Jahren Gallensteinkolik. Jetzt seit 8 Tagen Unwohlsein und Mattigkeit. Objektiv außer geringer Bronchitis kein Befund.

28. V. Genesungsheim Spa. Gallenblasengegend druckempfindlich. Aggl.: Ty. 1 : 200, Para. B 1 : 100.

12. VIII. Der Kranke scheidet in seinem Stuhl regelmäßig Reinkulturen von Para. B-Bacillen aus. Aggl.: Ty. 1 : 400, Para. B 1 : 100, Para. A und Dy. negativ. Weitere klinische Daten fehlen mir.

Behandlung mit Hormonal und Formyl-Gallensäure ohne jeden Erfolg.

14. XI. Aggl.: Ty. 1 : 200, Para. B 1 : 400, Para. A negativ, Dy. Y 1 : 100.

2. XII. Der Kranke wird als Dauerausscheider entlassen.

Fall 27. Pat. 722. 17. bis 22. I. 1916 wegen T. a.-Verdacht im Seuchenlazarett Inor. Seit dem 13. V. leidet er an Kopf- und Leibschmerzen und Mattigkeit.

16. V. Krankmeldung. Temperatur 39,3°. Keine Durchfälle.

18. V. Seuchenlazarett Inor. Zunge belegt, Milz bei tiefem Einatmen fühlbar, Bronchitis.

23. V. Temperatur seit dem 19. V. normal, nur gestern 37,7°. Stuhl etwas angehalten. Fieberdauer also höchstens 5 Tage.

28. V. Genesungsheim Spa. Im Stuhl Para. B-Bacillen. Aggl.: Ty. 1 : 100, Para. B negativ.

14. VI. Seit gestern akute Darmbeschwerden. Ileocoecalgegend druckempfindlich. Stuhl bacillenfrei.

16. IX. Aggl.: Ty. 1 : 200, Para. B, A, Dy. Y negativ. Im Stuhl schubweise Para. B-Bacillen, einmal auch im Urin.

10. X. Stuhl in Ordnung. Kein Organbefund. Zeitweise bestehen unbestimmte, etwa 1 Stunde anhaltende Leibschmerzen.

19. XI. Aggl.: Ty. 1 : 100 (schwach), Para. A und B negativ, eigner Stamm 1 : 50. Die Bacillenausscheidung hält schubweise an.

2. XII. Der Kranke wird als Dauerausscheider entlassen.

Fall 28. Pat. 792. Der Kranke ist nie ernstlich krank gewesen. Seit dem 17. III. 1916 klagt er über Unwohlsein, Leibweh, Durchfall und Erbrechen. Temperatur am 18. III. 38,8°, am 20. III. Krankmeldung. Temperatur 37,8°. 24. bis 26. III. einige Temperaturzacken bis 38,1°.

28. III. Seuchenlazarett Inor. Stuhl seit 3 Tagen angeblich normal. Zunge ganz leicht belegt, sonst o. B. Diagnose: akuter Darmkatarrh.

1. IV. Im Stuhl Para. B-Bacillen.

8. IV. Genesungsheim Spa. Zunge leicht belegt, Tonsillen groß und zerklüftet.

3. V. Erkrankt mit Halsschmerzen und 38,3° Fieber. Rachen rot, auf den Mandeln vereinzelte, nicht konfluierende, gelbweiße Stippchen.

5. V. Im Rachenabstrich keine Diphtheriebacillen. Belag geschwunden, noch leichte Schluckbeschwerden. Temperatur 37,3°.

2. VI. bis 10. VII. regelmäßig reichlich Para. B-Bacillen im Stuhl des Kranken. Objektiv besteht noch leichte Druckempfindlichkeit der Regio colica.

18. IX. Nach 20 negativen Untersuchungen in über 2 Monaten im Stuhl wieder reichlich Para. B-Bacillen. Seit Beginn der Erkrankung sind bereits 6 Monate vergangen.

22. IX. In den excidierten Tonsillen lassen sich Para. B-Bacillen nachweisen.

21. X. Nach weiteren 10 negativen bakteriologischen Untersuchungen wird der Kranke entsprechend den Bestimmungen als geheilt entlassen.

In dem ersten dieser Fälle wieder das typische Bild des Dauerausscheiders: Infektion der schon vorher kranken Gallenblase während eines hier ambulatorischen Paratyphus B. Im zweiten Falle ein ganz leichtes Typhoid, die „unbestimmten Leibschmerzen“ deuten wahrscheinlich auf eine Lebererkrankung als Grundlage der Dauerausscheidung hin. Vielleicht war die ganz leichte Erkrankung im Januar desselben Jahres schon der Paratyphus B, die im Mai dann ein Rezidiv; das negative serologische Verhalten spricht auch dafür. Im dritten Falle eine akute Gastroenteritis; hier scheinen die bakteriologisch festgestellten spezifischen Herde in den Tonsillen die Ursache der Stuhlausscheidung zu sein, von denen auch ein kleines Rezidiv seinen Ausgang nimmt. Solche als „*Tonsillotyphus*“ beschriebenen Fälle haben wir öfter gesehen, auch mehrmals die betreffenden Keime in diesen Organen nachgewiesen (vgl. meinen Aufsatz 6). Auf den „*Nephrotyphus*“ bin ich bereits gleichfalls in dem Aufsatz über die Urinausscheider ausführlich eingegangen. Bei Stuhlausscheidern sahen wir öfter das entsprechende Bild des „*Hepatotyphus*“, wie bei dem Fall 3; hier traten freilich die Lebererscheinungen erst 1 Jahr nach dem Typhus auf. Es sei deshalb noch ein Fall von Paratyphus B mitgeteilt, bei dem die Erkrankung der Leber dauernd das Bild beherrschte.

Fall 29. Pat. 1128. Erkrankte am 29. VIII. 1916 mit allgemeinen Schmerzen, Mattigkeit und Durchfall.

10. IX. Seuchenlazarett Inor. Zunge wenig belegt, Bronchitis, keine deutliche Milzschwellung, Ileocoecalgurren. Diagnose: infektiöser Darmkatarrh.

Eigenartige Fieberkurve: 2tägige steile Zacke am 9. bis 10. IX., dann subfebrile Temperaturen; am 17. IX. wieder eine steile Zacke, ebenso am 22. bis 23. IX., dann normale Temperaturen.

Tabelle 19. *Die klinisch schweren Fälle.*

Pat. Nr.	*Rezidiv*	*Agglutinationstiter* Krankheitswoche	Labor.-Stamm	Eigener Stamm	*Bacillenausscheidung* Blut	Urin	Stuhl	Dauer
982	+	2.	1 : 500		+	+	+	bei uns bis 17. W. pos.
		14.	1 : 100	1 : 400				
838		2.	1 : 100		+	+	+	bis 20. Woche
		9.	1 : 1600					
		22.	1 : 3200					
852	+				+	+	+	bis 15. Woche
923		2.	1 : 5000					
		14.	1 : 1600		—	+	+	bei uns bis 24. W. pos.
984		2.	1 : 200		+	+	+	bei uns bis 10. W. pos.
		13.	1 : 1600					
625						+	+	bis 7. Woche
861	+	9.	1 : 3200		—	+	+	Dauerausscheider
		11.	1 : 1600					
		21.	1 : 6400					
402						+	—	bis 16. Woche
1127		2.	1 : 50		+	—	+	bei uns bis 14. W. pos.
		14.	1 : 100					
1224	+				+	—	+	bei uns bis 18. W. pos.
1131						—	+	Dauerausscheider
938	+	2.	1 : 100		—	—	+	„
		17.	1 : 800	1 : 3200				
1362						—	+	bei uns bis 15. W. pos.
921		2.	1 : 800		+	—	+	bei uns bis 14. W. pos.
		3.	1 : 800					
		4.	1 : 800					
		13.	1 : 800					
		17.	1 : 400					
1003		2.	1 : 200					
		14.	1 : 3200	1 : 1600	+	—	+	„ „ „ 19. „ „
1010		2.	1 : 800					
		9.	1 : 3200		+	—	+	Dauerausscheider
		22.	1 : 6400	1 : 3200				
1223		2.	1:200++		+	—	+	bei uns bis 15. W. pos.
		12.	1 : 1600					
1175					—	+	+	Dauerausscheider
766		15.	1 : 200			—	+	„
1011		8.	1:800++		—	—	+	„
		27.	1 : 1600					
1101		1.	1 : 200		+	—	+	bei uns bis 14. W. pos.
		17.	1 : 1600					
897		2.	1 : 100		+	—	+	bis 15. Woche
		14.	1 : 1600	1 : 800				
		19.	1 : 800					
391					+	+	+	bei uns bis 18. W. pos.
Schü.						—	+	bis 26. Woche
905						+	+	bei uns bis 15. W. pos.
643	+					—	+	„ „ „ 16. „ „

Tabelle 19. (*Fortsetzung.*)

Pat. Nr.	*Rezidiv*	*Agglutinationstiter* Krankheitswoche	Labor.-Stamm	Eigener Stamm	*Bacillenausscheidung* Blut	Urin	Stuhl	Dauer
1187	+				—	—	+	bei uns bis 24. W. pos.
793	+	19.	1 : 1600		+	+	+	bis 22. Woche
		28.	1 : 1600					
600		13.	1 : 6400			—	+	bei uns bis 14. W. pos.
995	+	6.	1 : 2000		—	—	+	„ „ „ 17. „ „
763		2.	1 : 800		—	+	+	Dauerausscheider
		4.	1 : 400					
		6.	1 : 400					
		19.	1 : 800					
Wid.					+	+	+	bis 7. Woche
Dru.		2.	1 : 100		+	—	+	bis etwa 10. Woche.
1016						—	+	bei uns bis 8. W. pos.
1033	+	3.	1 : 2000			+	+	bis 10. Woche
777		3.	neg.			—	+	„ 13. „
1238		2.	„		—	—	+	„ 5. „
		16.	1 : 1600					
850	+				+	—	+	„ 17. „
545						—	+	„ 14. „
Opp.		1.	1 : 200		—	—	+	„ 11. „
		2.	1 : 800					
		5.	1 : 6400					

23. IX. Plötzlicher Anfall von Übelkeit und Ohnmacht, wie Pat. angeblich schon öfter gehabt hat.

1. XI. Gleicher Anfall. Bronchitis. Magenschmerzen, besonders nach dem Essen.

Vom 18. XI. bis 4. XII. längere Fieberperiode: steiler Anstieg auf 39,1°, Andeutung einer Continua 6 Tage lang, dann allmählicher Abfall in steilen Zacken.

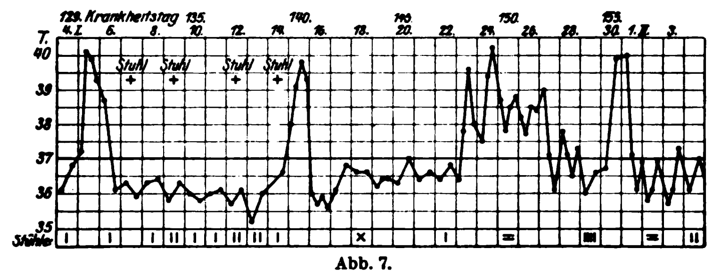


Abb. 7.

20. XI. Großer Milztumor, Leib etwas aufgetrieben, nicht druckempfindlich. Blutkultur negativ. Aggl.: Ty. 1 : 200, Para. A und B negativ.

24. XI. Im Stuhl Para. B-Bacillen.

28. XI. Zunge belegt, Bronchitis.

30. XII. Genesungsheim Spa. Dauernd Magenbeschwerden und Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen.

4. I. 1917. Neuer Anfall von Leibschmerzen und Erbrechen. Temperatur s. Abb. 7.

6. I. Leichter Ikterus. Gallenblase druckempfindlich und mäßig geschwollen.

15. I. Wieder ein Kolikanfall, desgleichen am 21. I. Weitere klinische Notizen fehlen mir.

16. III. Die Ausscheidung von Para. B-Bacillen im Stuhl hält regelmäßig an. Der Kranke wird als Dauerausscheider entlassen.

Ich mache schließlich noch auf die *Bedeutung der Schwere der Krankheit* für alle hier besprochenen Fragen aufmerksam. Unter den Paratyphus B-Bacillenträgern habe ich im ganzen 40 Fälle als schwer bezeichnet. Die Befunde bei diesen Kranken habe ich auf der Tab. 19 sämtlich angegeben und auf der Tab. 20 mit dem allgemeinen Durchschnitt verglichen. Es ergeben sich da bemerkenswerte Beziehungen. Besonders hervorheben möchte ich die Häufigkeit der Urinausscheider, der gleichzeitigen Ausscheidung im Stuhl und Urin und die Häufigkeit der Dauerausscheider. Wir sehen hier Zahlen, die fast an die für Typhus angegebenen heranreichen. Daraus ergibt sich, daß auch die dort angegebenen hohen Zahlen auf der Schwere der Krankheit beruhen.

Tabelle 20. *Befunde bei den klinisch schweren Fällen.*

	Die schweren Fälle:	Der allgemeine Durchschnitt:
1. *Häufigkeit der Rezidive*	11 = **28%**	18%
2. *Höhe des Agglutinationstiters*:		
negativ	1 = 4%	18%
schwach positiv	4 = 16%	38%
stark positiv	19 = **80%**	44%
3. *Häufigkeit des positiven Blutbefundes*		
negativ	10 = 36%	57%
positiv	18 = **64%**	43%
4. *Art der Ausscheidung*:		
Stuhlausscheider	39 = 98%	96%
Urinausscheider	15 = **38%**	16%
Gleichzeitig Stuhl- u. Urinausscheider	14 = **35%**	13%
5. *Häufigkeit der Dauerausscheidung*		
im I. Quartal geheilt	7 = 17%	60—70%
„ II. „ „	18 = 45%	10—20%
Dauerausscheider	15 = **38%**	20—30%

4. *Serologie.*

Ich berichte hier über 214 Einstellungen, von denen ein Teil in anderen Lazaretten angestellt worden ist.

Die *Höhe des Agglutinationstiters* beim Paratyphus B entspricht etwa der des Typhus, wie die Zusammenstellung auf Tab. 21 zeigt. Daß beim Typhus noch weniger Fälle negativ waren, ist wohl nur scheinbar, weil beim Paratyphus B viel mehr Untersuchungen schon bei Beginn der Krankheit gemacht worden sind. Der Paratyphus A nimmt dagegen eine ganz besondere Stellung ein, wie die zum Vergleich mit angegebenen

Zahlen zeigen. Am häufigsten war beim Paratyphus B ein Titer von 1 : 1600; ganz so hohe Werte wie beim Typhus werden hier aber nicht erreicht.

Tabelle 21. *Höhe des Agglutinationstiters.* (Absolute Zahlen).

		Para B.		Zum Vergleich: Para. A.	Zum Vergleich: Ty.
negativ	31	*negativ:* 39 = 18%		31%	11%
1 : 50	8				
1 : 100	22	*positiv* 175 = 82%	schwach positiv: 82 = 38%	50%	45%
1 : 200	32				
1 : 400	24				
1 : 500	4				
1 : 800	32		stark positiv: 99 = 44%	19%	44%
1 : 1000	2				
1 : 1600	35				
1 : 2000	2				
1 : 3200	10				
1 : 5000	3				
1 : 6400	8				
1 : 8000	1				

Auf die Bedeutung der Schwere der Krankheit habe ich eben schon hingewiesen (s. Tab. 20). Bei den 35 sicheren Dauerausscheidern dagegen ergeben sich etwa dieselben Verhältnisse wie der allgemeine Durchschnitt; das mag daran liegen, daß sich auch unter den übrigen Fällen noch eine große Zahl von Dauerausscheidern befindet. Ich verweise auf die entsprechende Zusammenstellung in dem Aufsatz über Paratyphus A, wo diese Frage besser geklärt ist (Tab. 11).

Der *zeitliche Ablauf des Agglutinationsphänomens* zeigt auch beim Paratyphus B ein ähnliches Verhalten wie beim Typhus und Paratyphus A. Aus der Zusammenstellung auf der Tab. 22 ergibt sich folgendes:

Tabelle 22. *Höhe des Agglutinationstiters.* Zeitliche Verteilung.

	Negativ (einschließlich 1 : 50)	*Positiv* (überhaupt)	Stark positiv (über 1 : 800)
1. Woche	7 = 47%	8 = 53%	0
2. „	8 = 24%	26 = 76%	10 = 29%
3. „	3 = 30%	7 = 70%	4 = 40%
4. „	3 = 30%	7 = 70%	4 = 40%
5. „	0	5 = 100%	2 = 40%
6. „	0	7 = 100%	6 = 86%
7. „	0	6 = 100%	4 = 67%
8. „	0	3 = 100%	2 = 67%
9.—10. Woche	2 = 11%	16 = 89%	12 = 67%
11.—13. „	2 = 8%	24 = 92%	17 = 65%
14.—17. „	0	30 = 100%	17 = 57%
18.—21. „	1 = 8%	12 = 92%	6 = 46%
22.—26. „	3 = 20%	12 = 80%	8 = 53%
später	5 = 50%	5 = 50%	3 = 30%

Innerhalb der ersten 4 Wochen fällt die serologische Untersuchung in etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$ der Fälle negativ aus; im 2.—5. Monat ist sie dagegen fast stets positiv, noch später nur wieder in etwa 50%. Ich betone dabei aber immer wieder, daß es sich bei meinen Untersuchungen um Bacillenträger handelt; bei geheilten Fällen mögen andere Verhältnisse vorhanden sein.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen bei Paratyphus B-Bacillenträgern sind kurz zusammengefaßt folgende:

1. Der Paratyphus B war neben der Ruhr und der Grippe die häufigste Kriegsseuche. Er überragt an Zahl der Erkrankungen weit den echten Typhus.

2. Der Paratyphus B trat an der Westfront schon 1914 während der großen Typhusepidemie auf, nahm 1915 zu und beherrschte von 1916 an vollständig das Bild. In jedem Herbst rief er dann erneut eine sehr große Zahl von Krankheitsfällen hervor. 1914 wurden 100% der Fälle, 1915 etwa 60% und 1916 immer noch 45% nicht diagnostiziert.

3. Die Ursache der gewaltigen Ausdehnung des Paratyphus B ist die allmählich immer stärker werdende Durchsetzung der Fronttruppen mit Dauerausscheidern gewesen, die nicht isoliert worden sind. Diese sind dadurch noch besonders gefährlich, daß sich die von ihnen ausgeschiedenen Keime sehr lange in der Außenwelt halten.

4. Unter den 432 in Spa noch positiven Bacillenträgern waren 96% Stuhl- und 16% Urinausscheider. 13% waren gleichzeitig Stuhl- und Urinausscheider.

5. Die Stuhlausscheidung setzt meist schon während der Krankheit ein, die Urinausscheidung oft erst im 2., noch häufiger sogar im 3. Monat seit Beginn der Erkrankung. In einer ganzen Reihe von Fällen erscheinen aber die Keime noch später, sowohl im Stuhl wie im Urin.

6. Von den Paratyphus B-Bacillenträgern werden 60—70% bereits im 1. Quartal seit Beginn der Krankheit wieder bacillenfrei. Dauerausscheider (über ein halbes Jahr) werden etwa 20—30%. Dabei bestehen keine Unterschiede zwischen Stuhl- und Urinausscheidern.

7. In einzelnen Fällen sahen wir Misch- und Superinfektionen mit Typhus-, Paratyphus A-, Ruhrbacillen und Choleravibrionen.

8. Das klinische Bild der Paratyphus B-Bacillenträger war meist ein mittelschweres, bei Urinausscheidern häufiger ein schweres Typhoid. Bei 18% der Stuhlausscheider fand sich eine chronische Form, nur bei 13% eine akute Gastroenteritis.

9. Die klinisch schweren Fälle ähneln dem echten Bauchtyphus in jeder Beziehung. Bei ihnen fanden sich u. a. auch 38% Urinausscheider.

10. Die serologischen Verhältnisse sind ungefähr die gleichen wie beim Typhus. In den ersten 4 Wochen sind 25—50% der Fälle negativ.

Literaturverzeichnis.

Aoki, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **56**, 110. 1910. — *Blumenthal, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 1601. — *Bondi*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 525. — *Bumke*, Siehe Einleitung zum ersten Abschnitt. — *Erdheim* und *Schopper*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**, 87. 1916. — *Hennis*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **84**, 81. 1917. — *Hübner*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. VII. 1922. — *Krause*, Ebenda. Bd. III. 1921. — *Lebœuf* und *Braun*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1917, S. 138. — *Lehmann, E.*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **78**, 49. 1916 und Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **81**, 275. 1916. — *Lehmann, E.*, *Mäulen* und *Schricker*, Zeitschr. f. klin. Med. **82**, 2. 1915. — *Loewenthal*, Med. Klinik 1917, S. 309. — *Mühlens*, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1496. — *Posselt*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. von Lubarsch-Ostertag 1915 und 1919. — *Reibmayr*, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 669. — *Rimpau*, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **41**. 1913. — *Stintzing*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. III. 1921. — *Suzuki*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 685. 1924. — *Svestka*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 480. — *von Wiesner*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. VIII. 1921.

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Charité, Berlin.)

Zur Histopathologie der experimentellen Poliomyelitis acuta (Heine-Medin) beim Affen und Meerschweinchen.

Von
Hans Gerhard Creutzfeldt.

Mit 6 Textabbildungen.

Die folgenden Befunde wurden an zwei Affen und einem Meerschweinchen erhoben, die aus den Versuchsreihen des Herrn Dr. *Picard*[1]) stammen. Sie können in keiner Weise als vollständig angesehen werden, aber bieten vielleicht hier und da einiges Besondere, was bisher nicht genügend Beachtung oder doch keine hinreichende Klärung gefunden zu haben scheint.

Das Untersuchungsmaterial — Macacus Rhesus und Himalayameerschweinchen — war, als ich es erhielt, in Formol fixiert. Es wurden Gefrierschnitte von uneingebetteten und in Gelatine eingebetteten Rückenmarkstückchen hergestellt, und mit Kresylviolett, Hämatoxylineosin, Eisenhämatoxylin, *v. Gieson*-Lösung, nach *Bielschowsky*, *Spielmeyer* und der etwas modifizierten Heidelberger Gliamethode gefärbt. Außerdem wurden die Eisenreaktion nach *Turnbull*, die Fettfärbung nach *Herxheimer*, und die *Schultze*sche Oxydasereaktion angestellt.

Bei dem nach dreitägiger Krankheit verstorbenen Affen (Nr. 1) fand man das charakteristische Bild der Heine-Medinschen Poliomyelitis (Abb. 1). Die *Gefäße* sind blutreich, ihre adventiellen Räume angefüllt mit Lymphzellen, Polyblasten und einzelnen Plasmazellen. Leukocyten sind nicht nachzuweisen. Auch die Pia mater ist stark von lympho- und plasmatocytären Elementen infiltriert, dazu treten Makrophagen. Die Bindegewebszellen zeigen eine stärkere Anfärbbarkeit ihres Zelleibs, der nicht selten, und zwar besonders am Zellrande, metachromatische Töne aufweist. Auf Blutungen läßt sich weder aus dem Vorhandensein von roten Blutkörperchen in der Gefäßumgebung noch aus dem Nachweis von Eisen (*Turnbull*reaktion) schließen. Vielfach ist aber um die Gefäße ein leerer Raum vorhanden, der bei genauerem Zusehen sich als Kunstprodukt erweist. Es handelt sich um die bekannte Schrumpfraumbildung. Die Glia ist hier, infolge der bei der Fixierung und Färbung unvermeidlichen Quellungen und Schrumpfungen, ab-

[1]) Vgl. *Picard*, diese Zeitschrift, dieser Band.

gerissen, wie sich aus der faserigen unregelmäßigen Beschaffenheit der Schrumpfraumränder ersehen läßt.

Das gliöse Grundgewebe ist allgemein, besonders aber im Grau der Vorderhörner, weitmaschiger als gewöhnlich. Seine Netzstruktur ist unregelmäßig. Die *Glia*zellen sind stark vermehrt. Das läßt sich sowohl am Rande des Rückenmarks als auch ganz besonders im Grau feststellen. Es sind vielfach in der Umgebung des Zentralkanals und in den Vorder-

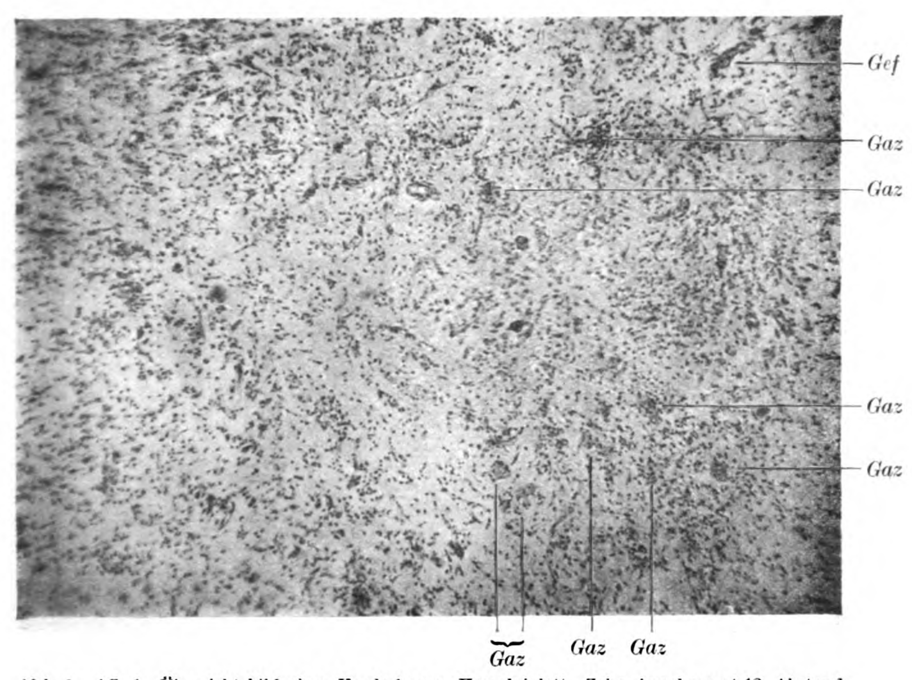


Abb. 1. Affe 1. Übersichtsbild eines Vorderhorns. Kresylviolett. Zeiss Apochromat 12, Abstand 50 cm. *Gaz* = Nervenzellen (von Gliazellen umlagert, Neuronophagie). *Gef* = Gefäß mit infiltrierter Wand.

hörnern Gliahaufen entstanden, die zum Teil mit den infiltrierten Gefäßen in Zusammenhang stehen, zum Teil aber auch keine Beziehungen zu ihnen zeigen, sondern den Nervenzellagen des Vorderhorns, und in weit geringerem Maße des Hinterhorns, entsprechen (Abb. 2). Vermehrt scheinen alle Arten gliöser Elemente zu sein. Vorwiegend sind es die kleinen etwas länglichen chromatinreichen Kerne (Hortegazellen), die Gliahaufen bilden. Dabei kommt es zu abenteuerlichen Kernverunstaltungen. Man sieht leukocytenartig gelappte, hantel-, wurst-, stäbchen-, kettenförmige Gebilde. Kernabschnürungen, aber auch Mitosen, werden beobachtet. Nicht selten findet man pyknotische und karyorektische Bilder. Fast alle Kerne lassen einen Zelleib erkennen,

der sich etwas metachromatisch färbt und oft in der Nähe des mehr oder weniger deutliche Randhyperchromatose zeigenden Kerns weniger gut die Farbe angenommen hat als am Zellrande. So kann es zu Bildungen kommen, die an Plasmazellen erinnern, nur fehlt ihnen die Randhyperchromatose in der Regelmäßigkeit der Radspeichenform. In den Zellhaufen ist oft eine Sonderung der einzelnen Elemente nicht möglich. Hier liegen die Kerne in einer gemeinsamen feinkörnigen Plasmamasse, so daß man das Bild des Symplasmas vor sich hat,

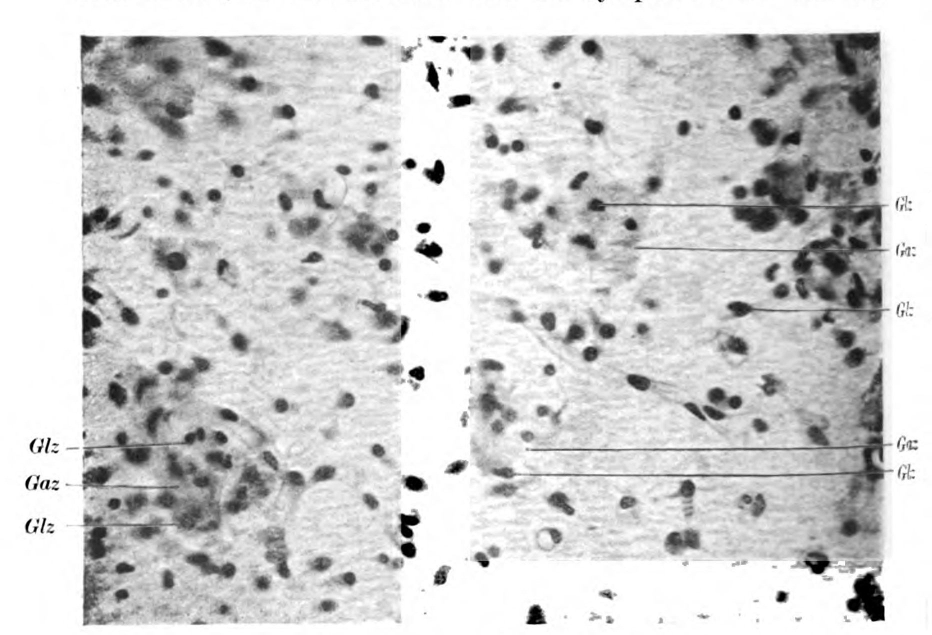


Abb. 2. Affe 1. Untergehende Nervenzellen mit Gliazellwucherung (Neuronophagie). Kresylviolett. Zeiss Homal I, Apochromat 8, Abstand 36 cm. *Gaz* = Ganglienzelleiber. *Glz* = Gliazellkerne (Hortegazellen), nur wenige sind bezeichnet.

das mit dem allgemeinen Gliasyncytium zusammenhängt. Gitterzellen kommen in grauer und weißer Substanz vor, sind aber nicht sehr zahlreich. Die großen *plasmareichen Astrocyten* mit und ohne Faserbildung sind vor al em in der äußeren Randzone der Marksubstanz und um die Gefäße vermehrt, am stärksten da, wo die infiltrativen Veränderungen im mesodermalen Gewebe am meisten ausgesprochen sind. Doch sieht man hier zwischen Gefäßen und Astrocytengürtel auch viele multiforme Gliakerne mit wurzelartig verästelten, oft untereinander verbundenen Plasmaleibern. Ein Befund, der ja mit den Beobachtungen bei anderen Entzündungen des Hirns, Marks und der Hirnhäute übereinstimmt.

Die *Nervenzellen* zeigen allgemein, soweit aus Formolmaterial Schlüsse gezogen werden dürfen, Schädigungen ihrer Struktur, die an

den Hinterhornzellen in leichteren tigrolytischen Veränderungen mit geringer Schwellung und Sichtbarwerden der zum Teil verbreiterten Fortsätze bestehen. An den großen motorischen Zellen des Vorderhornes sind die Veränderungen weit schwerer. Um es vorweg zu nehmen: es kommt zu keiner stärkeren Fettinfiltration. Die Zellen zeigen vielmehr die verschiedensten Schädigungen ihrer plasmatischen Struktur. Zunächst sieht man kaum eine Vorderhornzelle mit regelrechter Nisslzeichnung. Die Tigroidsubstanz ist metachromatisch und blaß, grobschollig verklumpt, namentlich am Zellrande, oder krümelig zerfallen. Die Fibrillen gehen früh zugrunde, anscheinend nach anfänglicher Verbackung und körnigem Zerfall. Der Zelleib ist im ganzen geschwollen. Die Fortsätze sind umschrieben oder fortlaufend bandartig verbreitert Die Zellkerne sind teilweise aufgetrieben und enthalten außer den abgeblaßten Kernkörperchen basophile und argyrophile Körnchen und Brocken. In anscheinend späteren Stadien der Erkrankung machen sich Schrumpfungserscheinungen an den Kernen bemerkbar. Das Karyoplasma wird mehr diffus angefärbt. Dann blassen Kern und Zelleib gleichmäßig ab, die Zelle geht bald mehr bröckelig, bald mehr sich fein auffasernd oder auch ganz homogen-schattenhaft zugrunde. Neben diesen, wohl den häufigsten Bildern, kommt die Nisslsche schwere Zellerkrankung mit anfänglicher Zellschwellung, Ringelchenbildung und Kernpyknose mit amöboider Entartung der Trabantzellen an den großen motorischen Elementen zur Beobachtung. Außerdem findet man noch ganz abgeblaßte homogene Zellschatten mit oder ohne eine mächtige Kernblase, in der noch ein ganz schwach angefärbter Nucleolus und einige meist der Membran angelagerte Chromatinbrocken liegen. Diese *Riesenkerne* können anscheinend den völligen Schwund des Zellleibes überstehen. Denn sie liegen manchmal frei da. Dann sind sie fast ganz leer oder zeigen nur noch etwas Randhyperchromatose. Sie verschwinden ohne wesentliche erkennbare reaktive Erscheinungen von seiten der Glia.

Um andere dagegen beginnt schon frühzeitig eine Vermehrung der Gliakerne und ihres Plasmas. Dabei findet man wohl noch einzelne Zellindividuen gesondert, vorwiegend jedoch einen symplasmatischen Verband dieser Trabanten, so daß die erkrankte (untergehende) Ganglienzelle in dieses Gliasymplasma eingebettet zu sein scheint. Diese Bildungen sind unter dem Namen „*Neuronophagie*“ (*Marinesco*) bekannt. Sehr früh schon treten abenteuerliche Verunstaltungen der anfänglich rundlich-eiförmigen Kerne auf, wie sie oben kurz beschrieben sind. Die Anordnung entspricht häufig weitgehend der Form der umlagerten Nervenzellen, selbst wenn von diesen selbst nichts mehr zu sehen ist (Abb. 2).

Es scheint oft, als ob die Gliaelemente von Nervenzellplasma umschlossen werden, doch lehrt genaueres Zusehen und Beachtung ver-

schiedener Phasen des Prozesses, daß es sich lediglich um eine Umschließung der Ganglienzelle durch Glia handelt, und daß die scheinbare Einlagerung von Gliakernen durch die ungleichmäßige Verkleinerung der Nervenzelle vorgetäuscht wird. Dabei treten natürlich Einziehungen und Vorwölbungen der Nervenzellränder ein, zwischen die dann Gliaelemente nachdringen. Diese scheinen unter ungünstigen Betrachtungsverhältnissen dann in Vakuolen der Ganglienzelle eingeschlossen zu sein. Daher die Täuschung.

Eine andere Fehldeutung veranlaßte die abenteuerliche Polymorphie der Kerne, die in dem besprochenen Symplasma liegen. Man hat sie für Leukocyten (*Wickmann, Spielmeyer* und viele andere) gehalten, andere sprechen sie als Polyblasten oder polymorphe Zellen (*R. Walter*) an. *Wickmann* meint, daß zunächst Leukocyten, später Polyblasten diese Neuronophagenhaufen bilden. *Wallgren* nimmt eine anfängliche sehr kurz dauernde Leukocyteninvasion an und sieht nach ihrem Verschwinden im wesentlichen die Glia das Bild beherrschen. *Schröder* hat mehrfach die Ansicht vertreten, daß nur Gliazellen an dieser Neuronophagie beteiligt sind. Mir hat sich im vorliegenden Falle ein Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Leukocyten nicht ergeben. Vielmehr sah ich im Beginn der Umlagerung bei untergehenden Nervenzellen dasselbe Bild wie bei der Encephalitis epidemica und den von *Jakob* und mir zuerst beschriebenen Fällen: eine symplasmatische Wucherung der Trabantzellen, die hier vorwiegend aus den von *del Rio Hortega*, *Spatz* und *Metz* beschriebenen sog. „Hortegazellen" bestehen. Erst wenn die Zellen bzw. ihre untergehenden Reste fast ganz von dem Gliasymplasma überlagert sind, findet man das typische Bild der vielgestaltigen leukocytoiden Kerne. Aber *um echte Leukocyten handelt es sich nicht*, denn stets fällt die Oxydasereaktion (*Schulze*) negativ aus. Der Hergang bei der Ausbildung dieser „Neuronophagie" macht es auch nicht wahrscheinlich, daß es sich um andere mesodermale Elemente — Polyblasten, Makrophagen — handelt. Sondern unsere Beobachtungen sprechen für die Annahme, daß wir es mit Gliaelementen, und zwar mit den sog. Hortegazellen zu tun haben. Silberimprägnation zur Darstellung mesenchymaler Faserzüge ließ niemals ein Eindringen der von *Rancke* sog. Silberfibrillen ins ektodermale Gewebe erkennen. Auch fehlten sichere Zeichen dafür, daß Infiltratzellen die adventiellen Räume verlassen, die Membrana limitans durchbrechen und ins gliöse Reticulum gelangen. Dazu kommt oft, man möchte sagen: meistens, daß die Capillaren in unmittelbarer Nähe der Neuronophagien keine Infiltration ihrer Wandung erkennen lassen. Also auch in dieser Richtung ist *zum mindesten kein sicherer Anhaltspunkt für die Beteiligung mesodermaler Elemente beim Aufbau der Neuronophagennester zu gewinnen*. Das gilt für unseren Fall, der als sehr frischer Fall angesprochen

werden darf. Das anscheinend spurlose Verschwinden dieser so mächtigen Gebilde darf nicht verwundern, weil auch bei anderen Bildungen dieser Art die Kurzlebigkeit der Hortegazellen erwiesen ist (*Spielmeyer*, *Creutzfeldt*, *Jakob*, *Metz* u. a.). Anscheinend bleibt am Ende nur eine ein- oder mehrkernige plasmareiche Gliazelle vom Astrocytentypus übrig, als Lückenbüßer für die zugrunde gegangene Nervenzelle. Aber nötig ist das nicht, denn wie man Ganglienzellen ohne gliöse Reaktionserscheinungen zugrunde gehen sieht, so können sie anscheinend auch verschwinden, ohne daß ihr Platz von Gliaelementen ausgefüllt wird.

Auf die Frage nach der wirklich phagocytären Bedeutung der Neuronophagenhaufen läßt sich nach den vorliegenden Bildern eine sichere Antwort nicht geben. Man kann nach Beobachtungen, die z. B. bei der Encephalitis epidemica an den in der Substantia nigra auftretenden Neuronophagien gemacht sind, gar nicht daran zweifeln, daß die Gliaelemente die Ganglienzellreste abtransportieren. Dafür spricht besonders ihr Reichtum an Melanin und die Veränderung des Melanins in ihnen. Aber bei den Bildern in unserem Fall 1 ist kein sicherer Nachweis zu erbringen, daß Teile der Nervenzelle in das Gliaplasma gelangen. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß der Eiweißreihe angehörende Abbaustoffe der Nervenzelle nicht doch in der Glia vorhanden sind. Nur fehlen uns die Mittel, sie einwandfrei nachzuweisen, weil es sich um einen Eiweißzerfall handelt, bei dem jedenfalls in dem von uns untersuchten Stadium eine Verfettung noch nicht eingetreten ist. Aber wohl sieht man im Gliaplasma basophil metachromatische Körnchen und Ringbildungen in kleinen Vakuolen, sieht auch goldgelbe Granula in ihr, die vielleicht als Nervenzellpigment anzusprechen sind. Nur muß dabei erwähnt werden, daß solche Gebilde auch in kleinen Gliaelementen vorkommen, die nicht zu Neuronophagenhaufen gehören. Meines Erachtens muß man daher die Neuronophagie bei der Poliomyelitis als Ausdruck einer besonderen Form des Abtransportes von Abbaustoffen ansehen, die aus untergehenden Ganglienzellen stammen, und darf vielleicht auch die Möglichkeit offen lassen, daß in den Gliazellen bzw. ihrem symplasmatischen Verbande eine Umwandlung der Ganglienzellabbaustoffe statthat. Daß die Glia durch Absonderung besonderer proteolytischer Fermente oder ähnlicher Substanzen die Nervenzelle auflösen hilft, kann mit unseren Hilfsmitteln nicht erkannt werden und steht daher nicht zur Diskussion. Mein Befund spricht also für die von *Forssner* und *Sjövall* gegenüber *Sand* vertretene Anschauung, daß *die Neuronophagien der Ausdruck einer phagocytären Reaktion* sind. Nur daß ich die gliogene Herkunft der Phagocyten glaube einwandfrei nachgewiesen zu haben und jede Beteiligung mesodermaler Elemente bei der Bildung der Neuronophagenhaufen auf Grund dieses Nachweises ablehne.

Zusammenfassend darf man sagen, daß beim Affen Nr. 1 das charakteristische Bild der Poliomyelitis anterior acuta (*Heine-Medin*) sich findet. Es besteht eine Meningitis und Myelitis, mit Untergang der Nervenzellen, besonders der Vorderhörner des Rückenmarks, unter dem bekannten Bilde der gliösen Neuronophagie.

Beim *Affen Nr. 2*, der 71 Tage krank gewesen ist, bestehen erhebliche infiltrative Erscheinungen am *Gefäß-Bindegewebs*apparat. Sie sind zum Teil eher stärker als schwächer im Vergleich mit dem akuten Bilde, namentlich sind sie über den ganzen Querschnitt verteilt. Nur die Pia zeigt keine entzündlichen Veränderungen, ist sogar bemerkenswert zellarm. Die Infiltrationszellen sind Lymph- und Plasmazellen und einige Makrophagen. In der Nähe des Zentralkanals kommt es zur Ausbildung massiger Zellmäntel um eine Vene und ihre Äste. Fetteinlagerungen in adventitielle Elemente ist besonders im Mark öfters zu sehen.

Die *Glia* ist im ganzen vermehrt. Im Marklager sieht man mehr die großen plasmareichen und (potentia) faserbildenden Zellen gewuchert. Aber auch in der grauen Substanz sind sie vermehrt (Abb. 3), anscheinend besonders da, wo die Vorderhörner verkleinert sind, wie sich bei der unsymmetrischen Ausbreitung des Prozesses unschwer erkennen läßt. In solchen Gebieten findet man lebhafte Faserwucherung bis zur Bildung eines gliösen Narbenfilzes.

Außerdem sind besonders im Grau die etwas länglichen, vielgestaltigen Kerne vermehrt. Um sie ist im Fettpräparat reichlich Fett in kleinen und großen Kugeln gespeichert. Man sieht hier und da abgerundete Elemente mit pyknotischem Kern, die prall mit Fettstoffen gefüllt sind. Besonders häufig sind Fettkörnchenzellen in der weißen Substanz (Abb. 4). Und damit komme ich zu dem neben der Verödung und Vernarbung der Vorderhörner auffallendsten Befund, zu der schweren Veränderung der Markscheiden und Achsenzylinder, die sich überall stark ausprägt. Verhältnismäßig verschont sind die Hinterhörner und Hinterstränge, am schwersten befallen sind die Vorderhörner — besonders die atrophierten — und alle Markfelder bis auf die eben erwähnten. Die Markscheiden sind stark aufgetrieben, das Mark in Brocken, oft schon in mit Scharlachrot sich leuchtend färbende Tropfen zerfallen. Die Achsenzylinder sind zum Teil bandartig verbreitert, spindelig und kugelig geschwollen, teils ganz blaß, teils tiefschwarz imprägniert, zum Teil körnig degeneriert. Daneben sieht man ganz zarte Bündel. Schlängelungen sind häufig. Die Nervenzellen sind sehr spärlich, aber die vorhandenen zeigen zum Teil Nisslschollen, wenn auch in bröckeliger Form, und Kernkappen, aber eine Darstellung intracellulärer Fibrillen gelang nicht. Neuronophagie habe ich niemals festgestellt. Veränderungen mit Verfettung der Markscheiden sind an den Wurzelfasern ebenfalls zu finden.

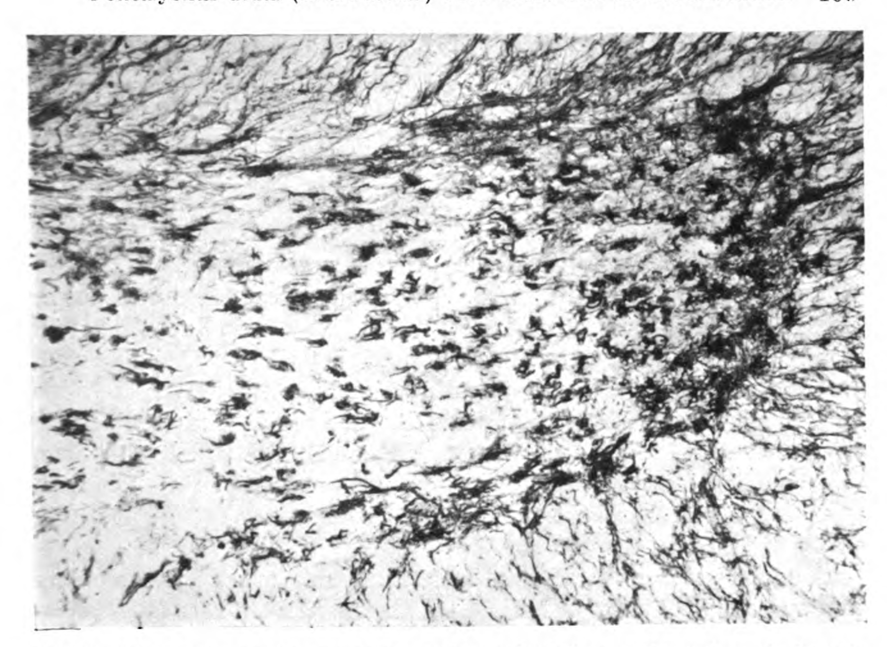


Abb. 3. Affe 2. Astrocytenvermehrung im verödeten Vorderhorn, rechts und an den benachbarten oberen und unteren Teilen der Vorderhorngrenze starke Faserbildung (vagomotorische Gliawucherung). Viktoriablau. Zeiss Homal I, aa, Abstand 80 cm.

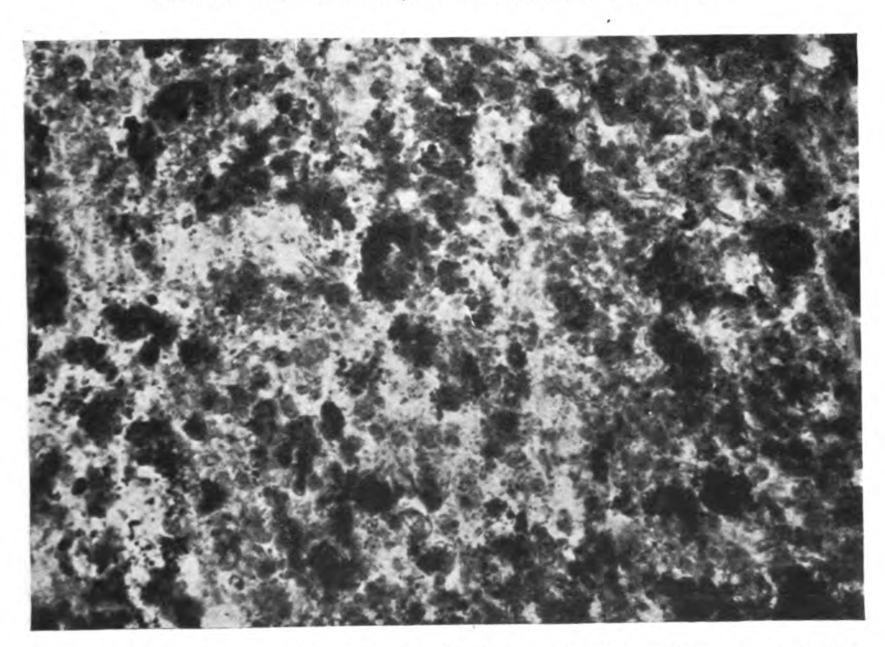


Abb. 4. Affe 2. Leukomyelitis. Fettkörnchenzellen (Herxheimers Fettfärbung). Vergrößerung wie Abb. 2.

Der eben geschilderte Befund spricht also für eine entzündliche Erkrankung des Rückenmarkes, bei der einerseits schon narbige Veränderungen im Bereiche der grauen Substanz, andererseits schwere Degeneration des Markes bestehen. Während im Vergleich mit dem ersten Fall die akute Entzündung des Graues bereits zur Narbenbildung geführt hat, ist die entzündliche Degeneration der weißen Substanz Ausdruck einer mehr subakuten Ausbreitung des Prozesses, wobei allerdings die — im morphologischen Sinne — entzündliche Komponente in den Hintergrund getreten ist. Wir dürfen hier daher von einem subakuten vielleicht gar chronischen Stadium der Poliomyelitis und von ihrer Entwicklung zur diffusen Myelitis sprechen. Dabei aber muß erwähnt werden, daß von einer Diffusität des Prozesses im Sinne eines Befallenseins der ganzen Länge des Rückenmarks nicht die Rede sein kann. Es gibt Segmente, in denen die entzündlichen Veränderungen einschließlich der Markfasererkrankung nur angedeutet sind, wie man auch Bilder zu sehen bekommt, wo die Vorderhörner (s. o.) nur wenig verändert zu sein scheinen.

Im *Rückenmark* des *Meerschweinchens*, das am Tage nach dem Beginn der Lähmungen starb, sind die Reaktionen des *Gefäßbindegewebs*apparates nur sehr gering. In der Pia mater sieht man hier und da eine Zellwucherung, und an einer Stelle einen Haufen von Rundzellen, untermischt mit einigen Makrophagen. In einzelnen, in das Mark einstrahlenden Gefäßen sind ebenfalls einige Rundzellen nachzuweisen. Die Endothel- und Adventitialkerne sind vielfach groß und blaß und ihr Zelleib dunkler und metachromatisch angefärbt. Hier und da gewahrt man kleine Blutungen, die aber keine cellulären Reaktionen in der Umgebung veranlaßt haben.

Das gliöse Stützgewebe ist weitmaschig, zum Teil auch zerrissen. Die *Glia*kerne haben große helle Kerne, mit oder ohne Liningerüst, mit groben Chromatinbrocken und großen tiefblauen, manchmal metachromatisch gefärbten, bald mehr, bald weniger sichtbaren zentral liegenden den Kernkörperchen ähnlichen Gebilden. Aber auch dunkle, pyknotische Kerne sind häufig, besonders im Grau. Ihr Zelleib ist nur selten sichtbar, und dann blaßrosa angefärbt, fortsatzarm, unscharf begrenzt. Die Kernform selbst ist meist rundlich und etwas länglich. Oft aber sieht man unregelmäßige, bald hantel-, bald birnenförmige Formen. In der grauen Substanz, in der Nähe von Ganglienzellen, und diese dicht umlagernd, liegen sie nicht selten in Haufen beieinander, doch läßt sich an meinen Präparaten eine Symplasmabildung färberisch nur stellenweise sicher nachweisen.

Der auffälligste Befund läßt sich an den *motorischen Ganglienzellen des Vorderhorns* erheben (Abb. 5). Fast keine hat regelrechte Form oder Zeichnung. Wohl gibt es noch Elemente mit Brocken von chromatischer

Substanz, aber in ihnen ist doch der Zelleib im ganzen mit mittelfeinen Körnchen von Nisslsubstanz erfüllt. Seine Ecken sind abgerundet, die Fortsätze kaum sichtbar, die Fibrillen nicht zu erkennen. Nur am Rande findet man einige verklumpte silberimprägnierte Streifen. Der Kern ist aus seiner Mittellage seitlich verdrängt, ist vergrößert, besitzt eine zarte, blasse Membran, und zeigt einen blaßblauen Grund, in dem ein metachromatisches Kernkörperchen liegt, dem entweder von zwei oder mehreren Seiten tiefblau gefärbte Kappen chromatischer Substanz

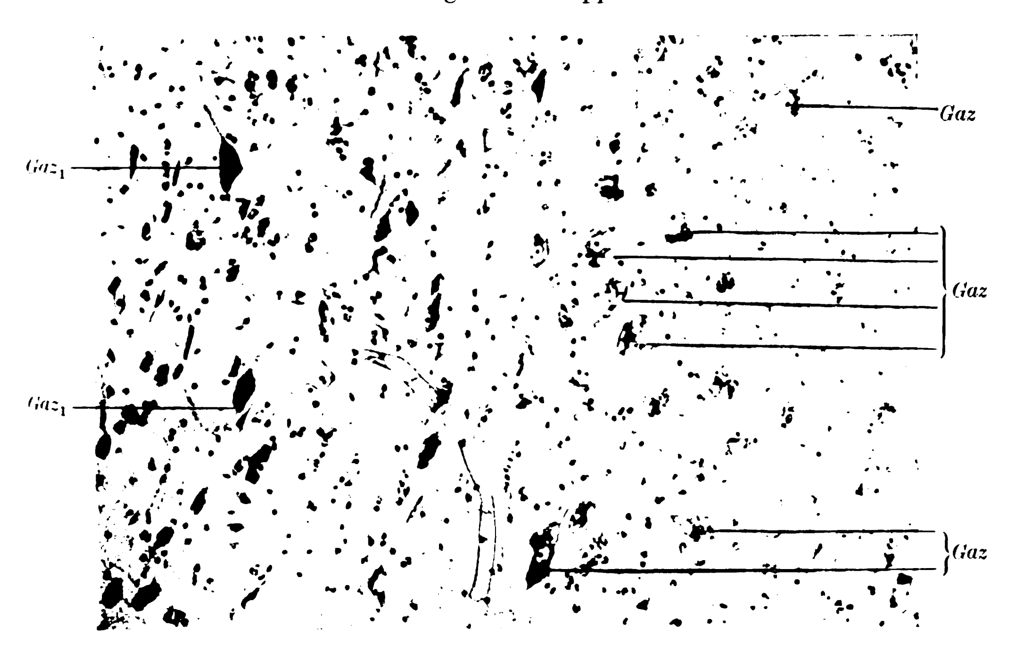


Abb. 5. Meerschweinchen. Übersichtsbild vom Vorderhorn. Schwere vakuolisierende Zellerkrankung der motorischen Vorderhornzellen. Kresylviolett. Zeiss Homal I, aa, Abstand 80 cm. *Gaz* = Ganglienzellen des Vorderhorns. Gaz_1 = Ganglienzellen des Hinterhorns, leichter erkrankt.

aufliegen. Völlig umschlossen ist es von diesen Kappen oder Schüsseln aber nur selten. Öfters sieht man zwei solche Gebilde in einem Kern liegen.

Große und mittelgroße Zellen können so verändert sein. Sie blassen allmählich ab, bekommen ein krümelig faseriges Aussehen, können auch Hohlräume aufweisen, und gehen mitsamt dem immer weniger vom Zelleib unterscheidbaren Kern zugrunde.

Die Trabantzellen sind dabei entweder progressiv verändert, können bis zu sechs und acht vermehrt sein und dann als dichter Kernhaufen die Zelle umschließen. Indes, oft sieht man auch gar keine Reaktion von ihrer Seite. Oder aber — und das ist gerade an den großen Vorder-

hornzellen der charakteristische Vorgang — es treten in den tigrolytisch veränderten und schon krümelig abgeblaßten Zellen große Hohlräume auf, so daß man bald nur noch ein großblasiges blasses, oft zerrissenes oder geborstenes Gebilde mit oder ohne geblähtem, später schrumpfenden Kern, der leer und ausgelaugt erscheint, vor sich hat (Abb. 6). Das Kernkörperchen blaßt ebenfalls ab, seine Kappen werden farblos, es treten feine Vakuolen darin auf, es wird unsichtbar. Die großblasige Schwellung ist nicht auf den Zelleib beschränkt, sie befällt oft auch die

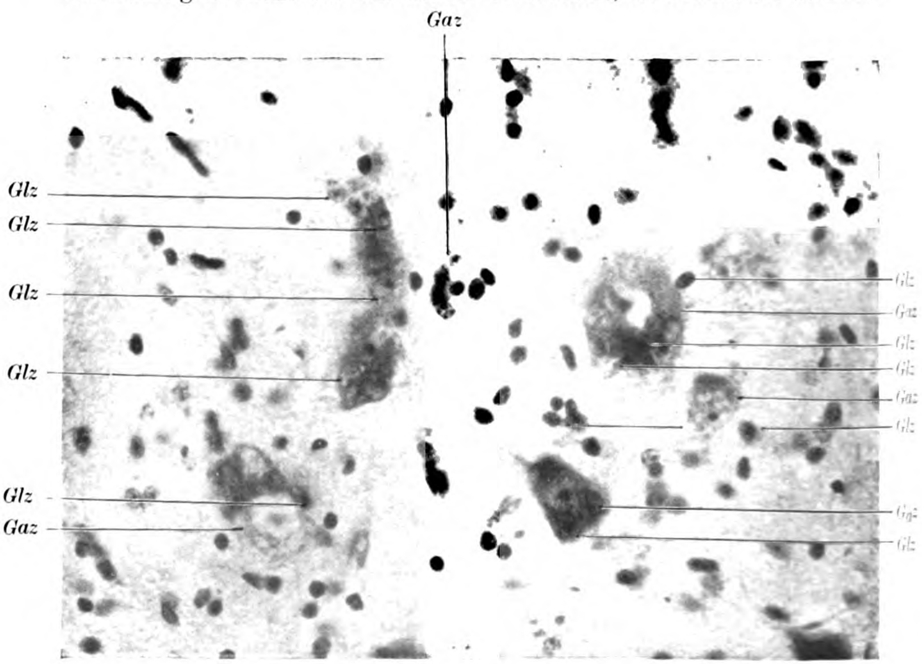


Abb. 6. Erkrankte Ganglienzellen, die von Gliazellen umwuchert sind. Die Gliazellen scheinen in den Leib der Nervenzellen einzudringen. In Wirklichkeit legen sie sich ihm nur dicht an. Kresylviolett. Zeiss Homal T. Apochromat 8, Abstand 36 cm. *Gaz* = Ganglienzellen. *Glz* = Gliazellen.

Fortsätze. Auf diese Weise entstehen ganz groteske Bildungen, die allmählich blasser, schattenhaft werden und so zugrunde gehen. Auch hier läßt sich für die Gliareaktion keine Gesetzmäßigkeit finden. Allerdings scheint sie kaum jemals völlig zu fehlen. Es kommt zu umfänglicheren Umlagerungen durch 6—8 Gliazellen, die sich den tiefen Randeinziehungen der untergehenden Zellen eng anschmiegen, so daß sie beim Daraufsehen wie in einer Vakuole zu liegen scheinen, aber bei genauerem Durchsuchen vieler Schnitte ist es mir niemals gelungen, eine Gliazelle in einer zentral gelegenen Vakuole eingeschlossen zu finden. Ich glaube also sagen zu dürfen, daß ein wirkliches *Eindringen von Gliazellen in die erkrankten Ganglienzellen nicht nachgewiesen* worden ist, wenigstens in diesem Falle.

In den Hinterhörnern bekam ich die eben beschriebene großblasige Zellveränderung kaum je zu Gesicht. Überhaupt zeigen selbst die größeren Hinterhornzellen nur selten Veränderungen, die an Schwere denen der Vorderhörner gleichkommen. Man kann unter ihnen sogar noch fast ausgesprochen stichochrome Elemente finden.

Will man diesen beim Meerschweinchen erhobenen Befund kurz charakterisieren, so muß man ihn als Ausdruck eines *degenerativ-entzündlichen Prozesses* bezeichnen, der *vorwiegend in den Vorderhörnern* seinen Sitz hat, und bei dem die infiltrativen Erscheinungen von seiten des Gefäßbindegewebsapparates zurücktreten, vielleicht noch nicht voll ausgebildet sind. Wie bei den Fällen 1 und 2 stets auch das Mark miterkrankt ist, so fehlen auch hier weder im Grau noch im Mark die Markfaserveränderungen. Aber sie treten zurück, und man darf daher mit demselben Recht wie bei den Affen, nach dem Satze: a fortiori fit denominatio, die hier beim Meerschweinchen nachgewiesene Erkrankung *Poliomyelitis acuta* nennen.

Natürlich muß man dabei im Auge behalten, daß morphologische Unterschiede zwischen dem ersten Fall, der ja eigentlich allein für den Vergleich in Frage kommt, durchaus bestehen. Ich erwähne die ganz außerordentliche Vakuolisierung der Zellen, die geringere Gliareaktion und die schwächere mesodermale Infiltration. Doch das sind, um die beiden letzten Kriterien vorweg zu erledigen, nur quantitative Unterschiede. Die Nervenzellerkrankung scheint mir nun — das lehren uns einige nicht neuronophagierte Zellen beim Affen Nr. 1 — ebenfalls nicht so aus dem Rahmen der bisher bei der Heine-Medinschen Krankheit beobachteten Erscheinungen heraus zu fallen, wie es auf den ersten Blick scheint.

Denn die Neuronophagie oder symplasmatische Umklammerung der nervösen Elemente ist durchaus kein gesetzmäßiger Ablauf bei bestimmten Erkrankungen (Encephalitis epidemica, *Creutzfeldt-Jakobs* Fälle, *Spielmeyers* Purkinjezellerkrankung), sondern wir sehen, wie es besonders eindringlich *Spielmeyer* betont hat, Zellen ganz gleich verändert sein, und dabei die Glia bald ganz reaktionslos bleiben, bald lebhafteste Reaktion bis zur Neuronophagie zeigen. Außerdem wissen wir aus *Klarfelds* Untersuchungen über Blastomykose des Gehirns, daß bei verschiedenen Tierarten (Katze c/a Hund) die Glia ganz verschieden auf dieselbe Schädlichkeit anspricht, ja man kann bei der einen Tierart eine vorwiegend mesodermale, bei der anderen eine vorwiegend ektodermale (gliöse) Reaktion auf die gleiche Schädlichkeit finden. So ist auch letzthin behauptet worden, daß bei den Meerschweinchen eine Neigung zur Vakuolisierung der Zellen besteht. Das würde auch in unserem Falle den äußeren Unterschied mit erklären können und in seiner Bedeutung als trennendes Moment herabsetzen.

Aus diesen Hinweisen scheint nun so viel hervorzugehen, daß, soweit es das histologische Bild im Verein mit der Vorgeschichte (Aufenthaltsort, Alter, Symptomatologie) zuläßt, mehr dafür als dagegen spricht, daß es sich *beim Meerschweinchen auch* um eine *Poliomyelitis* gehandelt hat.

Neustädter behauptet das gleiche Bild wie bei der Affenpoliomyelitis bei seinen Meerschweinchen gefunden zu haben. Wenn auch seine Beschreibung kein ganz klares Bild gibt, so darf man doch nach unserer Erfahrung ihm wohl zustimmen, daß die Möglichkeit einer Übertragung der Heine-Medinschen Krankheit auf Meerschweinchen, namentlich wohl auf junge Meerschweinchen, nicht zu bestreiten ist. Andererseits bin ich mir nach den Erfahrungen mit den Kaninchenencephalitiden wohl bewußt, daß wir von der Pathologie der Versuchstiere noch zu wenig kennen, um weitgehende Schlüsse aus unseren doch recht vereinzelten Feststellungen zu ziehen. Auch ist eine weitere Verfolgung der hier angeschnittenen Frage notwendig und wird beabsichtigt. *Krauses* und *Meineckes*, von *Römer* in Frage gestellte Kaninchenpoliomyelitis, *Neustädters* und unsere Feststellungen am Meerschweinchen sind lediglich erste Anregungen.

Die Erscheinungen, die der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit beim Affen macht, bedürfen aber ebenfalls noch einer kurzen Besprechung. Und zwar scheint mir von Bedeutung im akuten Stadium das beim Affen Nr. 1 vorhandene *Ödem*, das gerade im Hinblick auf *Picards* therapeutische Versuche Beachtung verdient. Denn es ist durchaus denkbar, daß manche akute Störungen, die sich ja, wie bekannt, bald zurückbilden können, der klinische Ausdruck von Schädigungen sind, die das Ödem setzt. Es ist außerdem denkbar, daß die durch das Ödem bewirkte Abdrosselung der erkrankten Gewebselemente ihren Abwehrkampf erschwert und ihren Stoffwechsel auch in der Erholungszeit behindert. Daß dieses Ödem besteht, ist bekannt. *Wickmann* und fast alle Nachuntersucher haben darauf hingewiesen. Aber seine Bedeutung für den Verlauf scheint bisher nicht genügend betont zu sein. Daß bei den überaus schweren Dauerschädigungen, die das Gewebe erleidet, eine symptomatische Therapie immer nur kümmerliche Erfolge erzielen kann, ist klar. Besonders wenn man berücksichtigt, daß neben den motorischen und anderen Nervenzellen auch die leitende Substanz in Grau und Mark erkrankt. Man wird daher gegen die von *P. Schröder* neuerdings versuchte schematische Trennung der Myelitiden und Encephalitiden in polioklastische und myelino- (!) klastische Prozesse Einspruch erheben müssen. Dieser Versuch leidet sowohl bei der Encephalitis epidemica als auch bei der Poliomyelitis anterior Schiffbruch, wie alte Erfahrungen und gerade die hier mitgeteilten (Affe 1 und 2) wohl zur Genüge dartun.

Zusammenfassend darf als Ergebnis unserer Untersuchungen bezeichnet werden:

1. *Die Feststellung einer Poliomyelitis bei einem jungen Meerschweinchen, für das als Ansteckungsquelle die mit Heine-Medin-Virus behandelten Affen in Frage kommen.*

2. *Die Bedeutung des Ödems für den Verlauf der Heine-Medinschen Krankheit.*

3. *Die gleichzeitig mit der Nervenzellerkrankung auftretende und sie überdauernde Leukomyelitis unter verhältnismäßiger Schonung der langen sensiblen Bahnen* (Hinterstränge).

4. *Der histopathologisch wichtige Nachweis, daß die Neuronophagie bei Primaten nicht durch Leukocyten, sondern durch Gliazellen (Hortegazellen) geleistet wird.*

Literaturverzeichnis.

Außer den in der vorhergehenden Arbeit von *Picard* angeführten Arbeiten wurde Bezug genommen auf: *Forssner* und *Sjövall*, Zeitschr. f. klin. Med. **63**, 1. 1907. — *Marinesco*, La cellule nerveuse **2**, 465. Paris 1907. — *Metz* und *Spatz*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **89**. 138. 1924. — *Römer* und *Joseph*, Münch. med. Wochenschr. **57**, 2685. 1910. — *Schröder*, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 973. 1925. — *Spielmeyer*, Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922 (Literatur!). — *Wallgren*, Arb. a. d. Pathol. Inst. Helsingfors. Neue Folge **1**, S. 81. 1913. — *Walter, R.*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**, Heft 2, S. 79. 1912. — *Wickman*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **38**, 306. 1910. — *Wickman*, Arb. a. d. Pathol. Inst. Helsingfors. Bd. I. 1905 und Sonderverlag bei S. Karger 1905. — *Wickman*, Die Poliomyelitis acuta in Lewandowskys Handbuch der Neurologie. Bd. I, Spez. I, S. 807. 1911.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh.-Rat *Hahn.*)

Über die Bedeutung der Tröpfchen- und Staubinfektion bei der Tuberkulose.

Zugleich eine Entgegnung auf B. Langes und seiner Mitarbeiter letzte Veröffentlichungen zu diesem Thema[1]).

Von

Dr. W. Strauß,

Assistent am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

Wohl wenige hygienische Fragen haben einen so lebhaften und langdauernden Kampf der Meinungen entfesselt wie die Frage der Tröpfcheninfektion. Als Ergebnis dieser Auseinandersetzung konnte schließlich festgestellt werden, daß die Tröpfchenverstreuung auf Grund der gründlichen experimentellen Stütze, die ihr *Flügge* und seine *Schule* gegeben. ganz allgemein als Infektionsquelle bei vielen ansteckenden Krankheiten anerkannt, im besonderen bei der Tuberkulose als Hauptansteckungsmodus für den erwachsenen Menschen angesehen wurde. Die Einigkeit der Anschauungen in wissenschaftlichen Kreisen mußte als großer Fortschritt der letzten Zeit bezeichnet werden, denn erst jetzt war es möglich, mit Erfolg die Propaganda in weitere Kreise zu tragen und so auf dem Wege der Volkserziehung einen erheblichen Schritt vorwärts in der Bekämpfung der Tuberkulose zu tun.

Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen von *B. Lange* und seinen Mitarbeitern bedeuten nun einen Angriff auf diese scheinbar gesicherten Kenntnisse und müssen ihre Auswirkung in Ärzte- und Laienkreisen schwer gefährden. Dagegen wäre an sich nichts zu sagen, denn es ist immer zu begrüßen, wenn wissenschaftliche Lehren, die sich besonders tief, fast als Dogma eingeprägt haben, einer neuen gründlichen Untersuchung unterzogen, entweder bestätigt, ergänzt und bereichert oder widerlegt und abgelehnt werden. Da wir uns aber keineswegs davon überzeugen konnten, daß die experimentelle Bearbeitung des Themas durch *Lange* zu so umwälzenden Schlüssen berechtigt, so sei es gestattet,

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **93**, Beiheft 1924; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **104**, 256 und 286. 1925.

die schon so oft diskutierten Fragen der Tröpfchen- und Staubinfektion bei der Tuberkulose noch einmal — mit besonderer Berücksichtigung der erwähnten Arbeiten — kritisch zu besprechen.

Flügges Lehre weist bekanntlich den Tröpfchen deswegen den ersten Rang bei der Übertragung der Tuberkulose zu, weil auf diesem Wege in weit höherem Maße als mit Staubteilchen frisches infektionsfähiges Material an äußerst tuberkuloseempfängliches Gewebe herangebracht werden kann. Dagegen sagt *Lange*: Die experimentellen Untersuchungen geben keinerlei Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der Tröpfcheninfektion. Denn:

1. „bei der Inhalation dringen Keime mit feinstem Staub ebenso leicht in die Lungen wie Tröpfchen";

2. „ließen sich Anhaltspunkte dafür, daß in dieser Hinsicht *Hustentröpfchen gefährlicher*[1]) sind als feinster Staub, nicht gewinnen";

3. „kommt die Hauptmasse der ausgehusteten Tröpfchen für die Einatmung in die Lungen überhaupt nicht in Frage, vielmehr nur die selten anzutreffenden, kleinsten bacillenführenden Tröpfchen bis zu 20 μ Durchmesser, vielleicht ausnahmsweise auch solche zwischen 20 und 100 μ. Eine primäre Lungeninfektion des Menschen *durch Hustentröpfchen ist hiernach möglich, aber offenbar ein seltenes Ereignis*[1])".

Zusammenfassend erklären *Lange* und *Nowoselsky* (in ihrer Arbeit über die Staubinfektion): „Die vorstehenden Untersuchungen von *B. Lange* und *Keschischian* über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion haben ergeben, daß für die Einatmung in die Lungen entgegen der Flüggeschen Anschauung nur die kleinsten, etwa 10—20 μ großen Tröpfchen, ausnahmsweise wohl einmal auch größere bis zu 100 μ in Frage kommen, dagegen sicher nicht die Hauptmasse der Tröpfchen von 100—500 μ. Demnach sind die *Voraussetzungen für eine primäre Lungeninfektion durch eingeatmete Hustentröpfchen nur selten gegeben*[1])."

In diesen Sätzen haben die Autoren eindeutig klare Schlußfolgerungen aufgestellt, deren Grundlagen zu untersuchen sind.

Es muß zugegeben werden, daß im Laboratoriumsversuch eine primäre tuberkulöse Lungeninfektion auf dem Wege der Staubinhalation ebensogut gelingen kann wie durch Einatmung von Tröpfchen. Besonders instruktiv sind hier die neuen Versuche von *Lange* und *Nowoselsky*, deren Verdienst es ist, Fehler früherer Arbeiten aufgedeckt und so irrige Vorstellungen über die zur Staubinfektion notwendige Tuberkelbacillenmenge beseitigt zu haben[2]). Wendet man — nach *Lange* — nur Staub von genügender Feinheit an (z. B. Talkumstaub, dessen Durchmesser ca. 5 μ beträgt), so gelingt eine Infektion sehr leicht noch mit kleinsten Dosen. An der Richtigkeit der Ergebnisse ist nicht zu zweifeln.

[1]) Von den Verff. gesperrt.

[2]) Vgl. *Lange*, a. a. O., Über die Berechnungen von *Köhlisch*.

Auch wird ja die Möglichkeit tiefer Einatmung feinen Staubes durch die pathologischen Bilder starker Anthrakosis und Siderosis der Lungen bei Mensch und Tier[1]) zur Genüge bewiesen. An Staubteilchen gebundene Bakterien werden auf diese Weise selbstverständlich mit inhaliert werden können. Hinsichtlich der *Infektionsmöglichkeit* also sind Versuche mit derartig feinem Staub den Experimenten mit einem Tröpfchenspray, wie sie früher viel ausgeführt wurden, durchaus gleichzusetzen. Solche Sprayversuche wurden aufgegeben und mehr natürliche Infektionsmodi angewandt, seit man einsah, daß sich aus so übertriebenen Versuchen nur sehr beschränkte Rückschlüsse auf das praktische Leben ziehen lassen. Ist nun aber die von *Lange* und *Nowoselsky* zur Entscheidung der Staubinfektionsfrage gewählte Versuchsanordnung der Wirklichkeit gegenüber nicht ebenso übertrieben wie die Versuche mit dem Tröpfchenspray oder wie der bekannte Teppichkehrversuch *Cornets*? Hier wie da — das kann nicht stark genug betont werden — wird nur die *Möglichkeit* der Infektion bewiesen, keinesfalls die *Wahrscheinlichkeit im wirklichen Leben* gemessen! Denn da handelt es sich um die Frage, ob das Sputum des Phthisikers, auf Boden und Wäsche verstreut, durch die gewöhnlichen Hantierungen so fein zerstäubt werden *kann*, daß es flug- und inhalationsfähig wird. Die Gefahr kann anerkannt, sie muß aber auch *richtig eingeschätzt werden*. Wer versucht hat, einen zähen Sputumballen zu zerreiben, wird zugeben, daß durch Begehen eines beschmutzten Teppichs in der Wohnung immer nur ein äußerst kleiner Teil zu flugfähigem Staub zermahlen werden kann. Für kleine, auf dem Boden herumkriechende Kinder wird der grobe Boden- und Teppichstaub sicherlich oft zu einer Quelle für Kontakt- und in geringerem Grade auch für Inhalationsinfektionen werden. Bei Aufwirbelung des Staubes muß aber immer die geringe Schwebefähigkeit größerer Staubpartikel und die starke Verdünnung etwa fein verstäubter Keime durch die Luftbewegung in Rechnung gesetzt werden. Dazu kommt, daß Tuberkelbacillen zwar auch im Staube längere Zeit lebensfähig sind, aber — nach *Langes* eigener Ansicht — schon durch 24—48stündiges Trocknen eine erhebliche Schädigung und Virulenzabschwächung erleiden, um wieviel mehr also bei der weit länger dauernden völligen Austrocknung des Sputums [s. *Beninde*[2])]! Auch hierdurch wird die Infektionsgefahr noch herabgedrückt. Am beweisendsten für die verhältnismäßig geringe Gefährlichkeit des Staubes für Erwachsene scheint uns aber die ausführliche Arbeit von *Heymann*[3]) „über die Verbreitung der Phthise durch Sputumstaub" zu sein, die den natürlichen

---

[1]) *Arnold*, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.

[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **30**. 1899.

[3]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **38**. 1901.

Verhältnissen am weitesten nachgeht. *Der in Wohnungen von Phthisikern gesammelte, Meerschweinchen intraperitoneal verimpfte flugfähige Staub war nur in geringem Prozentsatz infektiös.*

Diese Versuche *Langes* und seiner Mitarbeiter können uns also nicht zu einer Revision bisher gültiger Ansichten zwingen. Die Ergänzungsbedürftigkeit dieser Arbeiten wird von den Autoren selbst vollkommen erkannt, und ihre Anschauungen bauen sich demgemäß auch hauptsächlich auf anderen Untersuchungen, und zwar auf *Untersuchungen über die Größe inhalationsfähiger Tröpfchen* auf. Es handelt sich hierbei um Modellversuche an *Glasröhren.*

Durch Glasröhren, die in einem Knick oder in mehreren Windungen gebogen waren, wurde ein Eosin- oder Sputumspray mit der Kraft des menschlichen Inspirationsstromes durchgesaugt. So wurde die Durchtrittsmöglichkeit größerer Tröpfchen geprüft und im Analogieschluß dann die Größe der für die Infektion des Menschen in Frage kommenden Tröpfchen bestimmt. Dabei stellte sich heraus, daß, je größer der Widerstand der Glasröhre, um so geringer die Zahl größerer Tröpfchen war, die die Röhren passierten, so daß schließlich bei stärkstem Widerstand nur noch Tröpfchen von 20 μ und darunter hindurchgingen.

Daraus schließen *Lange* und *Keschischian*, daß „auch nur für die Hustentröpfchen bis zu dieser Größe mit einiger Wahrscheinlichkeit die Fähigkeit, in die Lungen einzudringen, vorausgesetzt werden könne".

Wir müssen die Beweiskraft dieser Versuche, deren Willkürlichkeit auf der Hand liegt, ablehnen. Lassen sich denn die menschlichen Luftwege irgendwie mit gebogenen Glasröhren vergleichen?! *Langes* Bemerkung, solch Glasrohr biete schwerlich größeren Widerstand als die Bronchien, ist eine *nicht bewiesene* und auch kaum *beweisbare Hypothese.* Und welche Form der Modelle gibt den Widerstand des Respirationstraktus am treffendsten wieder, die Form, bei der nur feinste Tröpfchen, oder die, bei der auch größere hindurchtreten können? Durch Erhöhung der Hindernisse solcher Glasrohre könnten sehr leicht sämtliche Tröpfchen zurückgehalten werden, daraus ließen sich doch sicher keine Schlüsse auf die Größe inhalationsfähiger Tröpfchen ableiten[1])! Auch die Experimente *Chaussées*, auf die *Lange* sich stützt, sind kein geeignetes Beweismaterial.

In *Chaussées* Versuchen wurden zwei Gruppen von Meerschweinchen einem Tröpfchenspray ausgesetzt, und zwar die eine Gruppe sofort bei Betätigung des Sprays, die andere 5 Minuten nach Aufhören der Versprayung, nachdem sich alle über 20 μ großen Tröpfchen abgesetzt hatten. Der Infektionserfolg war beidemal gleich. Aber daraus läßt

[1]) Benutzt man doch diese Methode, um noch sehr viel kleinere Tröpfchen filterartig abzufangen! *S. Regener*, in Freundlich, Capillarchemie. Leipzig 1922.

sich keineswegs — wie *Chaussée* will — die Unmöglichkeit der Einatmung auch größerer Tröpfchen folgern! Denn wenn auch die Menge des Infektionsmaterials durch Absetzen der gröberen Tröpfchen stark vermindert wird, so sind immer noch große Mengen — vielleicht die Mehrzahl — keimhaltiger Tröpfchen in der Luft vorhanden, und es ist *keineswegs* bewiesen, daß im ersten Versuch nicht auch größere Tröpfchen inhaliert wurden.

Auf diesen oder ähnlichen experimentellen Wegen wird eine Klärung der Frage überhaupt außerordentlich schwierig sein. Man müßte, um exakt zu arbeiten, die Größe inhalationsfähiger Tröpfchen *direkt* bestimmen, was unmöglich ist, solange es keinen Sprayapparat mit einstellbarer und durchweg *gleicher* Tröpfchengröße gibt.

Als einzig beweisend für die Infektiosität der Hustentröpfchen kann man daher auch heute nur jene oft wiederholten Versuche ansehen [als wichtigste die von *Chaussée*[1]) und *Hippke*[2])], Meerschweinchen durch wirkliche *Husten*tröpfchen — nicht durch *künstlich* erzeugte, *feinere* Spraytröpfchen — zu infizieren. Waren in der Masse der ausgehusteten Tröpfchen zahlreichere kleinere von 100—500 μ Durchmesser vorhanden (*Hippke*) und enthielten diese Tuberkelbacillen, so fielen die Versuche positiv aus, und zwar in besonders hohem Prozentsatz, wenn die Tiere dem Hustenstoß des Phthisikers durch Fixierung des Kopfes direkt und häufig ausgesetzt waren, in weniger hohem Prozentsatz, wenn sie im Käfig Bewegungsfreiheit hatten. Diese Versuche, die von allen Seiten — auch von *Lange* — anerkannt werden, sind als strenger Beweis für die Infektions*möglichkeit* anzusehen. Damit muß die *Möglichkeit* der Infektion auch für den Menschen zugegeben werden. Mehr *kann* das Experiment nicht beweisen. Über die eigentliche *Größe dieser Infektionsgefahr* aber kann nur die Betrachtung des wirklichen Lebens Aufschluß gewähren. In geringerem Maße wird hierfür auch eine Untersuchung über die Größe verstreuter Tröpfchen von Bedeutung sein. Denn es ist klar — hierin stimmen wir mit *Lange* überein —, daß die Infektionsgefahr mit der Kleinheit der Tröpfchen wächst.

Wir haben nun, um zu etwas mehr konkreten Vorstellungen über die Größe von Hustentröpfchen zu gelangen, in Ergänzung früherer Arbeiten über die Morphologie der Tröpfchen [*Hippke*[3]), *Strauß*[4])] nochmals eine große Anzahl von Hustentröpfchen, so wie sie auf behusteten Objektträgern sichtbar sind, mit dem Zeißschen Okularschraubenmikrometer gemessen. Die zwei folgenden graphischen Darstellungen geben eine Vorstellung über das Verteilungsverhältnis kleinster, kleiner und großer Tropfen.

---

[1]) Ann. de l'inst. Pasteur 1910 und Bull. de l'inst. Pasteur **15**. 1917.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**. 1921.
[3]) A. a. O.
[4]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**. 1922.

Unsere Messungen bestätigen einmal, daß die Mehrzahl der Hustentröpfchen zwischen 100—500 μ Durchmesser liegt; weiter wird festgestellt, daß *20 μ große Tröpfchen, die von Lange allein für die Lungeninfektion verantwortlich gemacht werden, so enorm selten sind, daß man sie als Zufallsprodukte betrachten kann.* Man muß viele Tausende zählen,

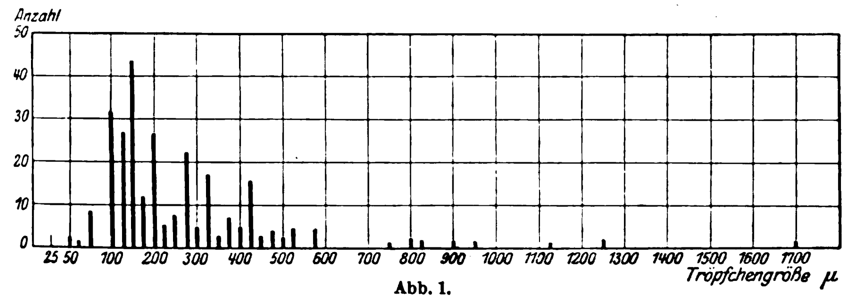


Abb. 1.
Ein kräftiger Hustenstoß bei Bronchialkatarrh mit geringem Auswurf. Gesamttröpfchenzahl 258, aufgefangen auf 3 Objektträgern in 20 cm Entfernung.

um nur ein einziges zu sehen. Bei ganz trockenem Katarrh werden bedeutend weniger und verhältnismäßig mehr kleine Tropfen verstreut. Aber auch hier gehören solche von 40 μ Durchmesser schon zur Seltenheit. Diese Fälle von Reizhusten ohne Auswurf kommen auch für die

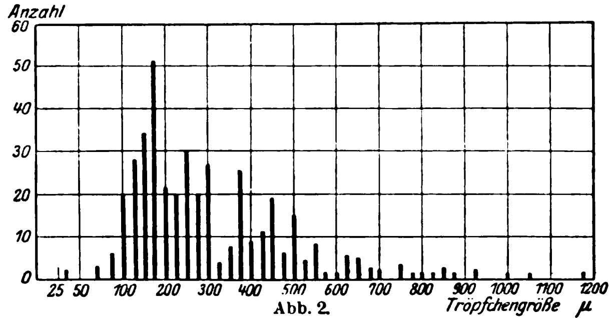


Abb. 2.
Mehrere Hustenstöße eines reichlich Tuberkelbacillen verstreuenden Phthisikers. Gesamttröpfchenzahl 404, aufgefangen auf 3 Objektträgern in 20 cm Entfernung.

Übertragung der Tuberkulose nicht in Frage. Wenn wir also von Zufällen absehen, die weder im Tierversuch noch in der Praxis eine Rolle spielen, müssen wir (mit *Hippke*) im wesentlichen die 100—500 μ großen Tröpfchen als mögliche Infektionsträger ansprechen. Glaubt man dagegen mit *Lange*, daß nur jene allerkleinsten Hustentröpfchen eine Inhalationsinfektion der Lungen vermitteln, so muß man allerdings derartige Infektionen als äußerst seltene Zufälle ansehen, eine Annahme, der wir auf Grund der zahlreichen positiven Tierversuche nicht zustimmen können.

Trotzdem ist zuzugeben, daß die Bedenken, die gegen die Inhalationsfähigkeit größerer Tröpfchen (100—500 μ) vorgebracht werden, eine gewisse Berechtigung haben. Solche Bedenken wären nur dadurch zu widerlegen, daß man zeigen könnte: die Hauptmenge der Tröpfchen ist in Wirklichkeit kleiner als bisher angenommen wurde. *Dieser Nachweis ist nun u. E. durch Klarlegung eines methodischen Fehlers bei den Objektträgermessungen unschwer zu erbringen.*

Von allen Beobachtern wurde zwar erkannt, daß die Größe des aufgefallenen Tröpfchens nicht unmittelbar auf die des fliegenden schließen läßt, aber die Größe des Unterschiedes wurde nicht genügend berücksichtigt (vielleicht, weil niemand die Inhalationsfähigkeit der größeren Tröpfchen leugnete).

Die Ausbreitung eines Tröpfchens auf einer festen Fläche, oder besser ausgedrückt, die Benetzung der festen Fläche hängt von der Grenzflächenspannung des festen Stoffes gegen die Flüssigkeit ab. Diese Grenzflächenspannung geht parallel mit der Oberflächenspannung der benetzenden Flüssigkeit, je größer also die Oberflächenkraft, desto geringer die Benetzung und umgekehrt. So benetzen z. B. Quecksilberkügelchen eine Glasfläche gar nicht, Wassertröpfchen vollständig. Dabei hängt die Ausbreitung des Wassertröpfchens entscheidend ab von der Säuberung der Glasfläche, da an fetthaltigen Stellen naturgemäß völlig andere Kräfte einwirken. Dagegen hängt sie nicht ab von der *Masse* des Tröpfchens und ganz unwesentlich von der *Kraft*, mit der das Tröpfchen *aufschlägt*. Die Masse ist ohne Einfluß; denn der Dampfdruck (als Ausdruck der Oberflächenspannung) eines Tröpfchens vom Durchmesser 10^{-4}cm ($c = 1\,\mu$) ist nur $1^0/_{00}$ größer als die der ebenen Oberfläche[1]). Innerhalb der für uns in Frage kommenden Grenzen (Tröpfchen zwischen 20—2000 μ) kann also praktisch jeder Unterschied der Masse vernachlässigt werden. Erst in viel kleineren Größenordnungen wachsen diese Kräfte stark an. Auch die Aufschlagkraft kann unberücksichtigt bleiben: Wir ließen Tropfen wäßriger Eosinlösung aus verschiedener Höhe (10—50 cm) auf eine oberflächlich gesäuberte Glasfläche fallen, die Benetzung war fast völlig gleich, kleine Unterschiede hingen deutlich mit der verschiedenen Beschaffenheit der betreffenden Glasfläche zusammen. Tropfen, die aus sehr großer Höhe herabfielen, splitterten viele kleine Nebentröpfchen ab, ohne daß der Haupttropfen einen wesentlich größeren Raum einnahm.

Für die Beantwortung unserer Frage nach der Ausbreitung der Hustentröpfchen mußte also die Grenzflächenspannung einer Glasfläche gegen Sputumtröpfchen geprüft werden. Nun sind aber die flüssigsten Teile eines Sputums, die für eine Tröpfchenbildung in Betracht kommen, mechanisch schwer zu isolieren. Wir mußten uns daher mit einer — wie

[1]) Siehe *Freundlich*, Capillarchemie. Leipzig 1922.

wir glaubten, guten — Annäherung an das natürliche zur Versprayung gelangende Material begnügen, indem wir sehr zähen (mucinreichen) Speichel verwendeten. Die Technik, mit der wir vorgingen, war folgende:

Ein Stufenmikrometer von *Leitz* wurde mit dem Projektionsapparat 16fach vergrößert auf eine Tafel geworfen und abgezeichnet. In der Projektionsebene wurde dann eine fein ausgezogene Capillare angebracht, mit dem Speichel gefüllt, und der Speichel mit Hilfe eines kleinen Gebläses unter leichtem Druck aus der Capillare herausgetrieben. Die im Auslauf sich sehr langsam bildenden Tropfen konnten am Mikrometer genau gemessen und gleichzeitig auf einer mit Millimeterpapier unterlegten Glasplatte in bestimmter Höhe aufgefangen werden (Beispiele s. Tab.).

Tabelle.

1. Sehr fein ausgezogene Glascapillare:	
Querdurchmesser des hängenden Tröpfchens . .	1 200 μ
Durchmesser des aufgefallenen Tröpfchens . .	6 000 μ
2. Etwas gröbere Capillare:	
Querdurchmesser des hängenden Tröpfchens . .	3 000 μ
Durchmesser des aufgefallenen Tröpfchens . .	10 000 μ
3. Sehr fein ausgezogene Capillare:	
Querdurchmesser des hängenden Tröpfchens . .	1 900 μ
Durchmesser des aufgefallenen Tröpfchens . .	6 000 μ.

Die vorher stark verstaubten Glasplatten wurden nur mit einem feuchten Tuch leicht abgewischt, also absichtlich viel schlechter als üblich gereinigt, um möglichst schlechte Bedingungen für die Ausbreitung des Tröpfchens zu schaffen. Um so überzeugender sind die Versuchsergebnisse. Es zeigte sich nämlich durchweg, daß der Durchmesser des aufgefallenen Tropfens über 3 mal die Größe des hängenden übertraf. Natürlich ließen sich mit dieser Technik nur ca. 2000 μ große und größere Tröpfchen herstellen, aber der Rückschluß auf kleinere Tröpfchen ist, wie oben gezeigt wurde, durchaus erlaubt.

Bei Übertragung der Versuchsergebnisse auf die Wirklichkeit muß man zwar bedenken, daß das fliegende Tröpfchen weniger stark elliptoide Form hat wie das an der Capillare hängende, ferner ist auch eine größere Viscosität der Sputumtröpfchen in Rechnung zu ziehen. Doch wird eine Berechnung nicht fehlgehen, die unter Berücksichtigung solcher Faktoren die eigentliche Größe schwebender Hustentröpfchen als höchstens halb so groß ansetzt wie die der aufgefallenen.

Die Mehrzahl der Hustentröpfchen, die ihres großen Keimgehaltes wegen für die Lungeninfektion des Menschen in Betracht kommen, läge demnach nicht zwischen 100—500 μ, sondern zwischen 50—250 μ, die Hauptmenge bei 70—85 μ Durchmesser[1]).

[1]) In einer Arbeit: „Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten", erschienen in der Zeitschr. f. exp. Med. **10**. 1920, die mir leider erst nach Abschluß meiner Untersuchung zugängig wurde, beschreibt *Heubner* eine von ihm ausgearbeitete

Eine Inhalation solcher Tröpfchen zwischen 50 und 100 μ halten wir für durchaus möglich. Die positiven Tierversuche werden so m. E. zufriedenstellend geklärt und machen die Annahme der alleinigen Infektiosität kleinster Tröpfchen, deren Zahl auch durch diese Reduktion nur unwesentlich vermehrt wird, überflüssig (s. Abb. 1 u. 2).

Für die Lungeninfektion des Meerschweinchens werden allerdings auch aus dieser Gruppe nur die kleineren Tröpfchen in Frage kommen, denn hier stellen schon die sehr engen oberen Luftwege (Nase bei ausschließlicher Nasenatmung der Meerschweinchen) ein mächtiges Filter dar. Selbst feine Nebeltröpfchen werden in hohem Maße schon am Naseneingang der Tiere zurückgehalten[1]). Dazu kommt das kleine Atemvolum der Tiere, was die Infektionschance auch noch erheblich herabsetzt. Unter gleichen Bedingungen muß also die Infektion des Meerschweinchens bei weitem schwieriger sein als die des Menschen. Tierversuche, die den natürlichen Verhältnissen beim Menschen möglichst nahe kommen wollen, werden diese Tatsache berücksichtigen und wie bisher mit *scheinbaren* Übertreibungen arbeiten müssen.

Weiter scheint uns die Frage der Inhalationsfähigkeit der Hustentröpfchen vorläufig nicht klärbar zu sein. Bei *richtiger* Einschätzung der Tröpfchengröße ist die Menge des inhalationsfähigen Materials groß genug, um eine bedeutende Gefahr darzustellen.

Damit ist aber nur eine Bedingung für das Zustandekommen einer Tröpfcheninfektion analysiert. In Wirklichkeit sehen wir nun — und *Flügge* selbst hat das klar ausgesprochen[2]) — wie *zahlreiche* Bedingungen erfüllt sein müssen:

Äußere Bedingungen:

Direktes, kräftiges Anhusten auf kurze Entfernungen.

Verstreuung kleiner Tröpfchen und Tuberkelbacillengehalt der Tröpfchen, Bedingungen, die nach *Hippke* nur bei einem (relativ geringen) Prozentsatz hustender Phthisiker erfüllt werden.

Methode zur Messung feinster, künstlich erzeugter Nebeltröpfchen. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß die Tropfen auf öligen Flächen aufgefangen und mikroskopisch gemessen wurden. Auch hier, bei der im Vergleich zu Glas weit geringeren Benetzungsmöglichkeit der Ölschicht durch Wassertröpfchen, mußte der gefundene Querdurchmesser aufgefallener Tröpfchen auf den wirklichen Durchmesser schwebender Tröpfchen umgerechnet werden. *Heubner* mißt Höhen- und Breitendurchmesser der auf der Ölfläche niedergeschlagenen Scheibchen und setzt danach den Durchmesser der schwebenden Tröpfchen als halb so groß an wie den Querdurchmesser der aufgefallenen. Unter sorgfältiger Berücksichtigung der von *Heubner* und von mir benutzten verschiedenen Materialien scheint uns diese Arbeit eine ausgezeichnete Bestätigung meiner Ansicht zu sein.

[1]) Als Zeichen der starken Filterwirkung sieht man in Inhalationsversuchen mit Nebeln, daß der Naseneingang kleiner Versuchstiere mit großen, durch Kondensierung feinster Nebeltröpfchen entstandenen Tropfen bedeckt ist.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 42.

Inspiration (evtl. deren Tiefe) des angehusteten Menschen.

Innere Bedingungen der Disposition usw., die unserem Einblick noch vollkommen verschlossen sind.

Ein Zusammentreffen so vieler äußerer Momente wird bei *einmaliger* Exposition höchst selten sein: ein einziger Hustenstoß *kann* wohl, *muß* aber nicht notwendig zur Infektion führen. *Häufige* Exposition, wie sie enges Zusammenwohnen usw. mit sich bringt, erhöht naturgemäß die Infektionsgefahr durch Tröpfchen stark.

Damit wird, wie es *Flügge* schon früh getan, die durch das Experiment bewiesene Infektionsgefahr auf ihr richtiges Maß zurückgeführt, vor Übertreibungen ebenso gewarnt wie vor Unterschätzung.

Bisher wurde nur die primäre Lungeninfektion als Maß für die Gefährlichkeit der Hustentröpfchen genommen. Bekanntlich hat aber *Lange* in ausgedehnten Untersuchungen die Infektionsmöglichkeit des Meerschweinchens mit sehr kleinen Dosen von der Conjunctiva, der Mund- und Nasenschleimhaut aus festgestellt. Wir glauben nicht, daß sich jetzt schon hieraus Schlüsse für den Menschen ziehen lassen (trotzdem z. B. eine Halsdrüseninfektion von den Tonsillen aus sehr einleuchtend ist). *Sollten spätere Untersuchungen jedoch die positiven Resultate auch für den Menschen wahrscheinlich machen, so wäre dadurch die Bedeutung der Tröpfcheninfektion noch entschieden gehoben*, da hier ja die *ganz großen* Tröpfchen mit massenhaften Bacillen zur Wirkung gelangen.

Noch wenig geprüft dagegen ist die Frage, ob an Staubteilchen angetrocknete Tröpfchen für Inhalationsinfektionen noch in Frage kommen. Allerdings liegen einige interessante Untersuchungen von *Kirstein*[1]) vor, die eine erhebliche Infektiosität solcher angetrockneten Tröpfchen beweisen könnten, sie sind aber wegen der übertriebenen Bedingungen, unter denen sie angestellt sind (Tröpfchenspray auf feinen Staubflächen), nicht ohne weiteres auf die Praxis zu übertragen. *Langes* Meinung nach liegt auf diesem indirekten Wege die Hauptgefahr der Tröpfchen. Wir sind auch durchaus der Ansicht, daß die Möglichkeit einer Infektion auf solche Weise besteht, nur werden in der Praxis wahrscheinlich einige der bei der Staubinfektion genannten Faktoren gefahrabschwächend wirken. Leider fehlt zur Stütze dieser Theorie vorläufig das nötige experimentelle Material. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die angekündigten Versuche *Langes* hier festere Grundlagen schaffen. *Ein positiver* Ausfall müßte jedenfalls die *Bedeutung der Tröpfcheninfektion — auch auf diesem indirekten Wege — bedeutend steigern.*

Nach alledem scheint uns die experimentelle Grundlage für die Annahme einer *bedeutenden* direkten *Infektiosität* der *Hustentröpfchen* bei der Tuberkulose *keineswegs erschüttert* zu sein. Von hustenden Phthisikern verstreute, mit ganz *frischem, virulentem* Material beladene und

nach unseren neuen Messungen *sicher in erheblichem Maße inhalationsfähige Tröpfchen* bilden eine schwere, bei jedem Hustenstoß von neuem akut werdende Infektionsgefahr. Die *Staubinfektion* ist in solchen Phthisikerwohnungen, wo mit dem Sputum *sehr unachtsam* umgegangen wird, sicherlich eine *dauernde Gefahr*, besonders für Kinder. Doch wird diese Gefahr durch die schwere Verstäubbarkeit des Sputums, Virulenzabschwächung der Bacillen, auch durch den Verdünnungseffekt der Luftbewegung außerordentlich herabgesetzt. Dazu kommt, daß für die Verhütung der Staubinfektion schon die ständig fortschreitende Hygiene der Wohnung, Heizung, Körperpflege, das ganze ästhetische Empfinden des Menschen sorgt. Wird doch jeder Phthisiker erzogen, sein Sputum zu sammeln und zu desinfizieren! Zwar ist in einer — bei uns kleinen — Bevölkerungsschicht, wo jedes primitive Reinlichkeitsempfinden fehlt oder wo drückendste Lebenssorgen kranke Menschen zu vollkommener Nachlässigkeit herabsinken lassen, *jede* Tuberkulosebekämpfung aussichtslos, und dort werden *sämtliche* Infektionsmöglichkeiten, Tröpfchen, Staub und Kontakt, zur vollen Auswirkung kommen. In *mehr kultivierten* Kreisen muß dagegen die *Tröpfcheninfektion* als *weitaus wichtigste* Infektionsquelle für Erwachsene angesehen werden. Für die Bedeutung der Tröpfcheninfektion treten wir allein deswegen — gegen *Lange* — ein, weil wir sie für den *wichtigsten* und in der *breiten Masse auch heute noch nicht genügend beachteten* Ansteckungsweg der Tuberkulose halten, und weil nicht gründlich fundierte Angriffe ein eben begonnenes, wichtiges hygienisches Erziehungswerk entscheidend hemmen können. Heute noch wird es zwar als unhöflich und unangenehm, aber nicht als eine *gefährliche* Handlung empfunden, wenn jemand sein Gegenüber *direkt anhustet*. Erst wenn die Volkserziehung so weit gediehen ist, daß jeder Hustende durch einfachste Maßnahmen (Hand vorhalten) seine Mitmenschen vor möglicher Infektion schützt, wird jener Fortschritt in der Bekämpfung der Tuberkulose, wie vieler anderer durch Tröpfchen übertragbarer Krankheiten zu verzeichnen sein, den die Entdeckung und Fundierung der Tröpfcheninfektion durch *Flügge* eingeleitet hat.

(Aus dem Institut Pasteur zu Bandoeng, Java[1]). — Direktor: Dr. *L. Otten.*)

Über eine Anzahl Paralysen, die im Verlauf der antirabischen Behandlung im Institut Pasteur zu Weltevreden vorkamen.

Von

Jeanne van den Hoven van Genderen,

Arzt am Institut.

Über die Ätiologie dieser Paralysen, die wie bekannt, ziemlich bald nachdem die Pasteursche Schutzimpfung zur Anwendung kam, bei einzelnen Behandelten auftraten, ist man, obwohl die Behandlung fast 40 Jahre angewendet wird, und seither beinahe kein Jahr verging, wo über diese Komplikation nicht ein oder mehrere Publikationen erschienen, noch immer nicht zu einem einheitlichen Standpunkt gekommen. Die verschiedenen Theorien, die seit dem Auftreten der ersten Fälle zur Erklärung angeführt wurden, finden beinahe alle auch heutzutage ihre Anhänger und Verteidiger. Man kann dieselben in zwei Haupttheorien teilen:

1. diejenige, nach welcher die Paraplegien als Fälle von echter aber modifizierter Lyssa humana (atypische oder abortive Lyssa) betrachtet werden, also als Folgen der bei dem Hundebiß zustande gekommenen Infektion mit Straßenvirus.

2. diejenige, nach welcher die Paraplegien als eine Folge der antirabischen Behandlung anzusehen sind.

Pasteur selbst war und blieb gegenüber allen Angriffen auf seine Methode von der Unschädlichkeit der Behandlung überzeugt und sah in den Paralysen Fälle von durch die Behandlung günstig beeinflußter Lyssa humana.

In den letzten Jahren waren es vor allem *Joseph Koch* und *Jochmann*, die dabei blieben, diesen Standpunkt zu verteidigen und in diesen Fällen einen Beweis sehen, daß die Lyssa nicht stets tödlich verlaufen muß, sondern in Heilung übergehen kann.

Die meisten Anhänger hat wohl die zweite Theorie, welche die Ursache in der antirabischen Behandlung sucht. Jedoch ist man darüber nicht einig, auf welche Weise diese Behandlung nachteilig wirkt, welcher Bestandteil des Vaccins das schädliche Agens formt.

Der wichtigste Bestandteil, das Virus fixe, wurde schon bald zu Anfang der Schutzimpfungen für das Auftreten der Paraplegien verantwortlich gemacht. Vor

[1]) Die Anstalt ist im Januar 1923 von Weltevreden nach Bandoeng übergeführt worden.

allem die 5 berüchtigten Sterbefälle von *Bareggi*, im Jahre 1889 zu Mailand vorgekommen, gaben berechtigten Anlaß zum Zweifel an der Unschädlichkeit des Laboratoriumvirus, da in allen 5 Fällen subdurale Impfungen mit der Marksubstanz der Patienten Kaninchen nach einer Inkubation von 5—6 Tagen an Erscheinungen einer paralytischen Tollwut verenden ließen. Die Patienten waren nach der Methode *Ferran* behandelt, wobei in einer Zeitspanne von 5 Tagen bis zu 2 g frisches Virus eingespritzt wurde.

Doch haben die meisten Autoren das Vertrauen in die Unschädlichkeit des Virus fixe für den Menschen, wenigstens bei subcutaner Injektion, nicht preisgeben wollen, ein Vertrauen, das Unterstützung fand in einigen Versuchen mit Einspritzungen selbst großer Dosen Virus ohne nachteilige Folgen an Menschen, u. a. durch *Nitsch* bei sich selbst, durch *Proescher* und durch *Marx* bei Affen. Man meinte das Auftreten der Lähmungen auf andere Weise erklären zu müssen. Es war zu allererst *Babes*, der im Jahre 1887 in dem Virus-fixe-Mark die Anwesenheit von Toxinen spezifischer Art, sog. „Wuttoxine" meinte nachweisen zu können, und auf Grund von Resultaten, welche er bei Tierversuchen erhalten hatte, diese Toxine als den schädlichen Bestandteil bezeichnete. Später haben *Mironescu* und auch *Marie* die Ansicht verteidigt, daß das Nervengewebe im Vaccin die Ursache sei. *Müller* räumte auch der Tatsache, daß artfremdes und zugleich krankes Mark einverleibt wird, Einfluß ein. Diese Meinung, daß es die Nervensubstanz sei, welche auf irgendeine Weise schädigend auf den menschlichen Organismus einwirkt, hat verschiedene Anhänger und wurde noch vor kurzem von *F. Schweinburg* auf Grund von Tierversuchen als die einzig richtige bezeichnet.

In den letzten Jahren sind aber wieder einige Publikationen erschienen, in welchen die Unschädlichkeit des Virus fixe stark angezweifelt, sogar positiv bestritten wird. Zuerst erklärte im Jahre 1910 *França* einen in Lissabon vorgekommenen Fall als Impfungslyssa, auf Grund positiver Impferfolge, welche er mit dem Lumbalpunktat des Patienten erhielt.

Des weiteren gaben die verschiedenen wichtigen Einzelheiten zu denken, welche an das Auftreten der Komplikationen gebunden waren, wie sie die Arbeit von *Simon* 1913 an das Licht brachte. *Simon* selbst kam zu folgender Konklusion: „Die Ätiologie der Lähmungen ist nicht einheitlich, sie werden mit größter Wahrscheinlichkeit durch Straßenwut, wie Passagewut-Infektion verursacht."

Im Jahre 1914 publizierte *Kozewalow* einen Fall von für Kaninchenlyssa positiven Impfresultaten, fortgesetzt bis in die 3. Passage, und sprach positiv die Meinung aus, daß das Virus fixe die Ursache der Paraplegien bildet und nicht das Straßenvirus oder die sog. Wuttoxine von *Babes*. Diese Überzeugung gründete er — abgesehen von den eigenen Impfresultaten und denjenigen von anderen — auch auf die aus der Übersicht von *Simon* gewonnene Tatsache, daß etliche Paralysen auch dort aufgetreten waren, wo eine Straßenvirus-Infektion nicht Platz gehabt hatte; des weiteren stützt er sich auf die Tatsache der im allgemeinen bedeutend kürzeren Inkubationszeit der Paralysen im Vergleich mit Fällen echter Lyssa. Der 1912 von *Joseph Koch* beschriebene Fall, womit dieser für bewiesen hielt, daß das Straßenvirus die Ursache der Paralysen sei, wurde durch *Kozewalow* als nichtbeweisend bezeichnet.

Es folgten darauf im Jahre 1918 Publikationen von *A. Pfeiffer*, von *Forschbach* und von *P. Papamarku*, die sich alle für die Virus fixe-Theorie der Lähmungen aussprachen. Von Bedeutung ist die Arbeit *Papamarkus*, der das Material der antirabischen Abteilung des Institutes „Robert Koch" zu Berlin verarbeitet hatte und deutlich nachweisen konnte, daß die meisten Paraplegien dort bei denjenigen der Behandelten aufgetreten waren, welche nach den intensiveren Schemas behandelt worden waren, nämlich, wenn 1 tägiges Mark schon in den ersten 4 Tagen

der Behandlung eingespritzt wurde. Dieses Verhältnis zwischen der Frequenz der Paralysen und der Intensität der Behandlung zeigte sich nach seinen Darlegungen aus den Daten anderer Institute ebenfalls sehr deutlich. Auch er kommt zu dem Schluß, daß das Passagevirus mindestens in der großen Mehrzahl der Fälle als die Ursache der Paralysen angesehen werden muß.

Nachher ist noch eine Arbeit von *W. A. Pelser* erschienen, worin beinahe alle Fälle aus der Literatur, bis zu einer Anzahl von 140 gesammelt sind, und welche auch seiner Meinung nach meistens als Impflyssa zu betrachten sind.

Versuchen wir jetzt, inwieweit die Erfahrungen am hiesigem Institute dazu beitragen können, diese wichtige Frage nach der Ätiologie der Paraplegien zu lösen.

Die betreffende Statistik umfaßt eine Zeitspanne von 1895 bis inklusive 1922. In diesen Jahren kamen auf 13396 Geimpfte 21 Fälle von Paralyse vor, in allen Formen, sowohl leichte als auch sehr schwere Fälle mit letalem Ablauf. Obwohl die Zahl der Eingeborenen, welche zur Behandlung kommen, doppelt so groß ist als die Anzahl der Europäer, kamen doch fast alle Lähmungen, d. h. 19, unter den letzteren vor und nur 2 Fälle unter den ersteren. Auf diese eigentümliche Tatsache wurde schon damals in „Het Tijdschrift van Geneeskunde voor Nederlandsch-Indië" vom Jahre 1911, von *W. Borger*, damaligen Vizedirektor des Institutes, hingewiesen.

In erster Linie habe ich untersucht, ob auch an diesem Institut ein gewisser Parallelismus zwischen der Frequenz der Paralysen und der mehr oder minder intensiven Behandlungsweise nachzuweisen sei. Wegen ihrer Spärlichkeit sind die Fälle unter den Inländern dabei nicht in Betracht genommen; die folgenden Ausführungen sind daher ausschließlich auf die Daten europäischer Patienten basiert.

Interessant ist für uns die Tatsache, daß dieses Institut zwei große Perioden mit verschiedenen Behandlungsmethoden kennt. Im Jahre 1906

Tabelle 1.

Jahre	Anzahl der behandelten Europäer	Anzahl der Paralysen
Methode *Pasteur*		
1895	44	—
1896	112	—
1897	150	—
1898	71	—
1899	110	—
1900	173	2
1901	61	—
1902	92	2
1903	97	1
1904	226	1
1905	222	3
1906	64	1
Methode *Högyes*		
1906	80	—
1907	132	—
1908	132	—
1909	173	—
1910	166	—
1911	173	2
1912	130	3
1913	234	—
1914	270	—
1915	311	1
1916	179	2
1917	138	—
1918	189	—
1919	250	—
1920	356	—
1921	188	1
1922	251	—

wurde nämlich die anfänglich angewendete Pasteursche Methode durch die Budapester Verdünnungsmethode ersetzt. Dasjenige, was bei flüchtiger Übersicht (siehe Tabelle 1) zuerst ins Auge fällt, ist, daß in den ersten Jahren der Pasteurschen Methode kein einziger Fall von Paralyse beobachtet wurde, und ebensowenig in den ersten Jahren der Högyesmethode. In beiden Perioden traten die Komplikationen auf, nachdem die betreffende Art zu immunisieren schon ziemlich lange angewendet worden war.

Im ersten Arbeitsjahre des Institutes wurde für alle Fälle das klassische 12—14 Tage-Schema von *Pasteur* angewendet, wobei mit Mark von 14 Tagen Trocknung begonnen und mit Mark 3 tägiger Trocknung geendet wurde. Allmählich wurde aber dieses Schema verstärkt. Für die Anfangsinjektionen wurde 9—14tägiges Mark vollständig weggelassen und es wurde Mark von kürzerer als 3tägiger Trocknung der Behandlung hinzugefügt. Wie intensiv diese Behandlung im Laufe der Jahre wurde, geht aus untenstehender Tabelle (2) hervor, woraus man ersieht, daß 1tägiges Mark, welches in den ersten Jahren überhaupt nicht eingespritzt wurde, allmählich in einen immer früheren Stadium des Behandlungsschemas eingeschoben ward und zum Schluß bei einer großen Anzahl von Patienten bereits am zweiten Behandlungstage gegeben wurde.

Tabelle 2. *Methode Pasteur.*

Zeitabschnitt	1 tägiges Mark, gegeben den ... Tag der Behandlung	Anzahl der behandelten Europäer	Anzahl der Paralysen
1895—1898	nicht gegeben	377	—
1899	10. Tag	89	—
	9. Tag	21	—
1900	9. Tag	140	—
	5. Tag	15	—
	4. Tag	18	2
1901	5. Tag	62	—
1902—1906	4. Tag	280	3
	3. Tag	216	3
	2. Tag	205	2

Aus der obenstehenden Kolonne, welche die Anzahl Paralysen angibt, die in den verschiedenen Zeitabschnitten vorgekommen sind, geht deutlich hervor, daß ihr Auftreten mit dem Intensivwerden der Behandlung parallel ging.

Von dem Moment ab, wo frisches oder so gut als frisches Mark schon am vierten Tage der Behandlung gegeben wurde, traten die Lähmungen

auf: zum erstenmal im Jahre 1900, später, von 1902 an jedes Jahr ein oder mehrere Fälle.

In den ersten fünf Jahren der Tätigkeit des Institutes trat also kein einziger Fall von Lähmung auf 487 Patienten ein; von 1900 bis 1906 aber 10 Fälle auf 936 Behandelten. Oder wenn man auf Grund der Intensität der Behandlung gruppiert, so kam bei 704 Patienten, welche 1tägiges Mark erst auf den fünften oder nach dem fünften Tag erhielten, kein einziger Fall von Paralyse vor; unter 719 anderen, welche 1tägiges Mark schon am oder vor dem vierten Tage bekamen, kamen 10 Fälle von Paralyse vor.

Für die Kasuistik ist folgendes von Bedeutung: Im Mai 1900 meldeten sich an einem Tag zugleich 31 Schiffsleute, die alle von einem Schiffe herstammten, worauf sich ein wutverdächtiger Hund befunden hätte. Da das verfügbare Mark für die unerwartet große Anzahl nicht ausreichend war, wurden diejenigen, die am ärgsten gebissen worden waren — 16 an der Zahl — zuerst in Behandlung genommen, während die 15 übrigen einige Tage warten mußten. Dann aber wurden sie nach einem beschleunigten Schema behandelt, so daß sie schon am 4. Tage Mark 1tägiger Trocknung erhielten, während die ersteren es am 9. bzw. 5. Tage bekamen. Unter den zuletzt Behandelten kamen 2 Fälle von Paralyse vor, unter den ersteren kein einziger.

Der letzte Fall von Paralyse zu Zeiten der Methode Pasteurs fiel im Februar 1906. Im Juni 1906 wurde zur Methode von *Högyes* übergegangen und von dem Augenblick an blieben die Paralysen aus. Dies bezieht sich auf die ersten 5 Jahre der neuen Methode, denn wie schon erwähnt, begannen Paralysen 1911 wieder aufzutreten. Bei der Methode von *Högyes* spielte sich nämlich derselbe Prozeß ab als seinerzeit bei der Pasteurschen Methode. Das ursprüngliche Behandlungsschema, mit welchem 1906 begonnen wurde, hielt man schon bald für Schwergebissene für nicht genügend, so daß an seine Stelle eine intensivere Behandlung gesetzt wurde. In den folgenden Jahren wurden diese Behandlungsweisen sukzessive mehr und mehr verstärkt. Meistens waren 4 verschiedene Schemas von steigender Stärke in Gebrauch, um so viel als möglich individuell behandeln zu können.

Am intensivsten wurden diese vier Behandlungsarten in den Jahren 1910, 1911 und Beginn 1912. Im Juli 1912 aber wurden sie, aus später zu erwähnenden Gründen, wieder schwächer gemacht, doch nie so schwach, wie sie vor 1910 gewesen waren.

Gruppiert man nun von den verschiedenen Behandlungsarten die Haupttypen in den aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten nach der Totalmenge Virus fixe, welche an einen Patienten im Verlaufe von 3 Wochen gegeben wurde, und stellt man die Anzahl von Paraplegien, welche in diesen Zeitabschnitten aufgetreten sind, daneben, dann erhält man das nachfolgende Ergebnis:

Tabelle 3. *Methode Högyes.*

	1906 und 1907	1908 und 1909	1910 bis Juli 1912	Von Juli 1912 bis Ende 1922
Behandlung I*) . . .	35 mg Vf	35 mg Vf	92 mg Vf	92 mg Vf
Behandlung II . . .	72 „ „	74 „ „	322 „ „	210 „ „
Behandlung III . . .	164 „ „	263 „ „	768 „ „	395 „ „
Behandlung IV . . .	198 „ „	765 „ „	1015 „ „	605 „ „
Anzahl der behandelten Europäer	212	305	434	2421
Anzahl der Paralysen.	—	—	5	4
Anzahl der Lyssa-Fälle	1	—	—	4

*) Behandlung I währte bloß 2 Wochen.

Sehr deutlich tritt daraus zutage, daß auch bei der Methode *Högyes* der größte Teil der Paralysen um die Zeit fiel, wo die Behandlung am intensivsten war. In den Jahren 1906 bis 1910, wo die Behandlung am schwächsten war, gab es auf 517 Patienten keinen einzigen Fall; in den darauffolgenden zweieinhalb Jahren, als sehr große Mengen Virus fixe verabreicht wurden, gab es 5 Fälle auf 434 Behandelte — eine Frequenz also von 1 auf 87 — und in den folgenden 10 Jahren, bei einer Behandlung, die in ihrer Intensität zwischen den beiden vorigen liegt, nur 4 Fälle auf 2421 Behandelte. Also 1 auf 605!

Die Überzeugung, daß das Parallellaufen der Anzahl der Paralysen mit der Intensität der antirabischen Behandlung, sowohl bei der Methode *Pasteur* als auch bei derjenigen von *Högyes*, in solcher Weise erklärt werden müsse, daß diese Behandlung Ursache der Lähmungen sei, drängt sich denn auch mit Kraft auf.

Jedenfalls findet die Meinung *Kochs*, daß die Paraplegien als atypische oder abortive Fälle von Lyssa humana angesehen werden müssen, in den oben angegebenen Tatsachen keine Unterstützumg. Die Anzahl der gewöhnlichen, typischen Lyssafälle unter den Europäern betrug nämlich für die Jahre 1906 bis inkl. 1909: 1 (also 1 auf 517), für die Zeitspanne 1910 bis medio 1912: 0 (0 auf 434), und für die dann folgenden 10 Jahre: 4 (also 1 auf 605). Wenn man aber die 9 Fälle von Paralyse auch als Fälle von Lyssa auffaßt, so würde das in denselben Zeitabschnitten 1, bzw. 5 und 8 Lyssafälle gegeben haben, also eine Lyssafrequenz von 1 auf 517, 1 auf 87 und 1 auf 303. Das bedeutet eine enorme und gänzlich unerklärbare Zunahme von Lyssa unter den behandelten Europäern in der Zeitspanne 1910 bis 1912, eine Zunahme, welche unter den inländischen Patienten jedenfalls keine Parallele fand und darum nicht einer plötzlichen Zunahme der Virulenz des Straßenvirus in Indien zugeschrieben werden kann.

Unter den Inländern betrug die Lyssafrequenz in den betreffenden Zeiträumen: 1 auf 33, bzw. 1 auf 82 und 1 auf 52, war in der zweiten Zeitspanne also eher niedriger als höher.

Was jedoch noch mehr gegen die Theorie der atypischen Lyssa spricht, sind folgende Tatsachen:

1. Von den 19 europäischen Paralysepatienten waren nur 12 wirklich gebissen, bei 11 von diesen traten die Lähmungen schon innerhalb 27 Tage nach dem Biß auf. Bei den 13 Fällen von echter, typischer Lyssa, welche an diesem Institute unter den europäischen Patienten vorkamen, war das nur dreimal der Fall.

2. 5 Patienten waren nicht gebissen, sondern nur geleckt.

3. 2 der Paralysefälle kamen bei Ärzten des Institutes vor, die weder gebissen noch geleckt, sondern nur prophylaktisch behandelt worden waren.

4. In 2 Fällen zeigte es sich später, daß das Tier, welches gebissen hatte, nicht toll gewesen war. In dem einen Fall — einem Hundebiß — fiel nämlich die mikroskopische und die biologische Untersuchung des Gehirnes von dem Hunde negativ aus; in dem andern Fall — einem Affenbiß — wurde der Affe, der zuerst nicht aufzufinden war, später gesund wiedergesehen.

Wenn wir hiernach zu dem Schluß kommen, daß die antirabische Behandlung die Paralysen hervorgerufen hat, bleibt noch die Frage zu beantworten: was ist bei der Behandlung das schädliche Moment? Wie wir bereits bemerkten, sind in der Literatur die Komponenten des Vaccins, das Virus fixe, die sogenannten Lyssatoxine, sowohl als auch die Nervensubstanz, welche der Träger des Virus ist, jedes für sich als die Ursache genannt. Ja, sogar die Mikroorganismen, welche das Vaccin als unvermeidliche Nebeninfektion enthalten soll, sollen dafür verantwortlich gemacht werden können, was noch vor nicht zu langer Zeit u. a. von *O. Kühne* für wahrscheinlich und möglich gehalten wurde. Für diese Auffassung spricht jedoch sehr wenig, und sie ist auch vollkommen genügend durch *Lubinsky* widerlegt. Auch auf Grund unseres Materials kann die obige Meinung als vollkommen unrichtig zur Seite gestellt werden, im Hinblick darauf, daß hier seit 1916 ausschließlich vollkommen sterile Virus-fixe-Emulsionen zur Behandlung verwendet werden, und seither dennoch 3 Fälle von Paralyse vorgekommen sind.

Schwieriger jedoch ist die Entscheidung hinsichtlich der anderen Komponenten und zwar weil sie der Natur der Sache nach untrennbar miteinander verbunden sind. Wohl aber, und das ist von großer Bedeutung, bei den verschiedenen Behandlungsmethoden nicht im selben Verhältnis. Während bei der Schutzimpfung mit getrocknetem Mark die Quantität der Nervensubstanz in der Emulsion stets die gleiche bleibt, aber die Quantität des lebenden Virus stark wechselt, ist bei der

Verdünnungsmethode eine kleine Menge Virus stets begleitet von einer kleinen Menge Nervensubstanz und eventuell einer geringen Quantität Toxinen. Wenn man Anhänger der neurotoxischen Theorie ist, nach welcher das schädliche Agens das dem menschlichen Organismus zugeführte, fremde Nervengewebe ist, dann kann man die Tatsache, daß die größte Anzahl Paralysen während der Methode *Pasteur* mit Vorliebe bei den intensiven Schemas vorkamen, nur so erklären, indem man annimmt, daß ausschließlich frisches oder nur sehr kurz getrocknetes Nervengewebe toxisch wirkt und das durch den Trocknungsprozeß die giftigen Eigenschaften rasch verschwinden. Es ist fraglich, ob man diese Annahme gelten lassen kann. Die betreffenden Tierversuche *Schweinburgs* sprechen allerdings nicht dafür. Für die Wuttoxine von *Babes* und *Remlinger*, deren Vorkommen durch andere Untersucher allerdings in Frage gestellt wird, gilt dasselbe. Auch sie müßten, wollte man die Paralysen damit erklären können, gleichfalls nur in Emulsionen frischen Materials vorhanden sein, also den Pasteurschen Trocknungsprozeß nicht vertragen.

In anderer Hinsicht scheinen die sog. Lyssatoxine jedoch nicht so empfindlich zu sein, sie vertragen unter anderm die Einwirkung von Alkohol und Glycerin und werden nach *Galtier* durch hohe Temperaturen, selbst von 100—105° nicht vernichtet.

Mit jener Theorie, welche das Virus fixe beschuldigt, die Ursache der Paraplegien zu sein, sind die Besonderheiten ihres Auftretens besser in Einklang zu bringen. Wenn man annimmt, daß durch die zahlreichen Passagen durch den Kaninchenkörper die Natur des Rabiesvirus sich so geändert hat, daß es seine Pathogenität für den Menschen zum größten Teil eingebüßt, jedoch nicht ganz verloren hat, wird es begreiflich, warum diese Komplikationen bei einer leichten Immunisationsmethode selten, dagegen bei einer intensiven Methode sehr häufig sind, unabhängig von der Art, in welcher die Emulsionen bereitet werden. Hauptsache ist, daß in den Emulsionen eine genügende Menge lebendes Virus anwesend ist. Der endgültige Beweis jedoch, daß das Virus fixe die Ursache der Paralysen sei, ist nur dann erbracht, wenn dieses Virus im Zentralnervensystem der Kranken nachgewiesen werden kann. Dieser Beweis ist jedoch schwierig zu erbringen, da glücklicherweise der größte Teil der Patienten gesundet, und in den Fällen, wo ein letaler Verlauf stattfindet, nicht stets eine postmortale Untersuchung erfolgen kann.

Doch sind, wie schon bemerkt, in der Literatur schon verschiedene positive Impfungsresultate berichtet. *Pelser* gibt in seiner Publikation eine tabellarische Übersicht von den bekannt gemachten Impfversuchen. Das sind seit 1889 im ganzen 28 Fälle. Die Impfungen sind jedoch nicht alle mit Hirn oder Rückenmark der Patienten, sondern 9 mal mit Speichel, 3 mal mit Lumbalflüssigkeit, und auch nicht immer subdural gemacht worden.

Im ganzen erhielt man 9mal ein zweifellos positives Resultat, 15mal ein negatives, während in einigen anderen Fällen das Resultat zweifelhaft war (dazu muß auch der Fall von *J. Koch* gerechnet werden, den dieser beweisend für die Straßenvirus-Theorie erachtete).

In denjenigen 16 Fällen, wo mit Hirn oder Rückenmark subdural geimpft wurde, fiel die Untersuchung 7mal mit dem für das Virus fixe typischen kurzen Inkubationsstadium positiv aus und in einem Fall (von *Higier*) nach einer Inkubationszeit von 3 Wochen. Des weiteren wurde 1 mal ein für Virus fixe positives Resultat durch *França* nach subduraler Impfung mit Lumbalpunktat erhalten, herrührend von einem Paralysepatienten, der später genas[1]).

Was nun unsere eigenen Fälle betrifft, so ist von den 19 europäischen Patienten 14mal der Prozeß in Genesung übergegangen (bei 6 innerhalb 14 Tagen, bei 8 Fällen nach einen Monat und länger); bei 5 Patienten hatte der Prozeß jedoch einen ernsten akuten Verlauf mit letalem Ausgang nach 3 bzw. 10 Tagen. Von diesen 5 Fällen kamen 3 zur Sektion und konnten mit Hirn und Rückenmark Tierimpfungen verrichtet werden.

Beim ersten Fall, der 10 Tage dauerte, und noch aus der Pasteurschen Zeit datiert, fielen die Impfungen negativ aus, bei den zwei andern jedoch war das Resultat der Impfungen positiv. Hier folgen nähere Einzelheiten:

1.[2]) de V., europäischer Schiffer, 35 Jahre, 16. Mai 1900 durch einen sehr wahrscheinlich tollen Hund gebissen — oberflächliche Fingerverletzung.

30. V. Beginn der antirabischen Behandlung. 8. V., also 9 Tage später, erste Erscheinungen: Fieber, Schmerzen in Bauch und Beinen, Parästhesien. Nach 2 Tagen Retentio urinae et alvi mit Parese der Beine. Knie- und Fußsohlenreflex erhöht, Hypästhesie an Beinen und Bauch. Schon 2 Tage später Cystitis mit Temperatursteigerung, welche sich verschlimmert, während die Parese der Beine schon im Zurückgang begriffen ist. 18. VI. Exitus.

Sektion: Tuberkulose (mit Heilungstendenz) von verschiedenen Organen. Diphtherisch hämorrhagische Cystitis und beiderseitige Pyelitis.

Hirn und Rückenmark normal, auch bei mikroskopischer Untersuchung. Keine Erweichung oder Blutungen.

Impfungen negativ.

2. Europäischer Knabe, 12 Jahre. Bekam am 23. V. 1912 zwei tiefe Wunden am linken Oberarm durch Bisse eines Affen, welcher sich schon seit einiger Zeit frei in den Bäumen hinter dem elterlichen Hause aufhielt. Da das Tier nach dem ersten Berichte der Familie spurlos verschwand, wurde sicherheitshalber am 24. V. mit einer antirabischen Behandlung begonnen (Methode *Högyes*).

Am 17. VI., 25 Tage später, am Ende der Behandlung wurde der Knabe krank, Fieber und Erbrechen stellten sich ein. 18. VI. Retentio urinae, Patellarreflexe sind total verschwunden. Motilität der Beine normal.

---

[1]) Von *F. Schweinburg* wurde in der Wien. klin. Wochenschr. vom August 1924 kurz berichtet über 35 Fälle von Myelitis aus der Wiener Anstalt, von denen 8 mit dem Tode geendet haben. Sämtliche Übertragungsversuche mit Gehirn und Rückenmark der Verstorbenen, sowie mit Blut und Liquor der Lebenden sind negativ ausgefallen.

[2]) Zitiert nach *W. Borger*, Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 1911.

Den 19. VI. früh morgens lief der Junge noch durch das Haus, aß und trank. Um 10 Uhr vormittags plötzlich Krämpfe in den Armen, starke Unruhe, Fieber. Symptome von Meningitis (cri cerebrale). Die Temperatur steigt auf 41,7° C. Abends Koma, Exitus. Phobien wurden nicht wahrgenommen.

Bei der Sektion wurde ein Erweichungsherd gefunden im thorokalen Teil des Rückenmarks. Nach dem Berichte des pathol. Anatomen: im Rückenmark bei mikroskopischer Untersuchung Veränderungen wie bei Lyssa. Weiter keine Abweichungen.

Das Resultat der gemachten Probeimpfungen:

Geimpft wurden am 20. VI. 5 Kaninchen (intracerebral)

1. wurde am 26. VI. gelähmt; tot am 28. VI.
2. „ „ 27. VI. „ „ „ 1. VII.
3. „ „ 27. VI. „ „ „ 1. VII.
4. „ „ 27. VI. „ „ „ 5. VII.
5. blieb leben.

2. Passage: Mit Gehirn vom Kaninchen „2" am 5. VII intracerebral wieder ein Kaninchen geimpft:

Dieses war gelähmt am 10. VII., tot am 12. VII.

In der 1. Passage also bei 4 Tieren eine Inkubationszeit von 6 und 7 Tagen; in der folgenden Passage von 5 Tagen.

Nachher hörte man von der Familie, daß der Affe, welcher den Knaben gebissen hatte, schon lange auf seinen alten Platz zurückgekehrt war.

3. Europäischer Soldat, 29 Jahre. Wurde am 7. VI 1916 oberflächlich geritzt an der Hand durch einen sicher tollen Hund. Kam 4 Tage später zur Behandlung, welche 20 Tage dauerte und gut vertragen wurde. Nur einmal blieb der Patient weg wegen Fieber.

Schon nach Hause zurückgekehrt, begann er sich 4 Tage nach der Behandlung unwohl zu fühlen, erbrach oft und fühlte sich mehr und mehr krank. Nach 3 Tagen machte er einen schwerkranken Eindruck und wird ins Spital aufgenommen. Hatte seit 4 Tagen keine Defäkation gehabt. Bei Aufnahme starke motorische Unruhe, Patient stöhnt und schreit fortwährend. Ab und zu Erbrechen. Pupillen enge, nicht reagierend. Augäpfel sind nach oben-innen gedreht. Die Temperatur steigt bis 41,7°, doch langsamer Puls (85). Im Blut wurden Tertiana-Parasiten gefunden. Keine Schluckstörungen, noch Speichelfluß. Nach Verabreichung von $1^1/_2$ g Chinin wurden den folgenden Tag keine Malariaparasiten mehr im Blute gefunden. Der Zustand geht jedoch stark bergab unter Zunahme der Unruhe und krampfähnlichen Zuckungen in den Extremitäten.

Den folgenden Tag, also nach 5 Tagen, Exitus.

Bei der Sektion keine Veränderungen in den inneren Organen, Lumbal- und Ventrikelflüssigkeit klar.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Gehirns (ein Stückchen Rinde, nicht das Ammonshorn, wurde dem Institut zugesandt), keine Negrischen Körperchen.

Probeimpfungen mit dem Hirn des Patienten vorgenommen, fielen bis in die 4. Passage positiv aus.

1. Passage: Am 16. VII. wurden 3 Kaninchen geimpft, diese waren nach 6 Tagen alle gelähmt und nach 8 Tagen moribund, wurden dann getötet.

2. Passage: Mit dem Hirn von einem dieser 3 Kaninchen wurde ein 4. Kaninchen geimpft, dieses war nach 4 Tagen gelähmt und nach 6 Tagen moribund.

3. Passage: Von letzterem Kaninchen wurde überimpft auf ein 5., dieses Tier wurde nach 5 Tagen gelähmt.

4. Passage: Mit dem Hirn vom Kaninchen der 3. Passage wurde, ebenfalls intracerebral, ein Affe geimpft. Auch dieses Tier wurde nach 5 Tagen gelähmt, war

den folgenden Tag moribund und wurde dann, ebenso wie die obigen Kaninchen, im Hinblick auf das sterile Auspräparieren des Gehirns zwecks anderer Versuche getötet.

Im Gehirn des Kaninchens der 3. Passage wurden sehr kleine (Negrische) Körperchen gefunden.

Bei 3 der untersuchten Fälle also 2 mal ein positives Impfungsresultat und wohl zweifellos positiv für Kaninchenlyssa. Die Inkubationszeit stimmte in dem einen Falle bis in die 2. Passage, in dem anderen Falle bis in die 4. Passage mit der Inkubationszeit überein, wie es das Virus fixe hier zeigt. Regel dabei ist Einsetzen der Lähmung am fünften oder sechsten Tage, mit Exitus am siebenten bis achten Tag.

Der erste Fall, wobei die Impfungen ein negatives Resultat lieferten, kann wohl nicht als ein reiner Fall angesehen werden. Offenbar waren die paralytischen Erscheinungen selbst sehr leicht und neigten zu rascher Genesung, doch wurde der Tod durch die schwere Infektion der Urinwege herbeigeführt. Dem negativen Ergebnis der Impfungen kann demnach kein großer Wert zugeschrieben werden.

Desto größer ist die Bedeutung des zweiten Falles, wobei das Gehirn des Knaben sich virulent erwies, während der Biß durch einen Affen erfolgt war, wobei Tollwut a priori nicht wahrscheinlich war und welcher, wie sich später herausstellte, daran auch nicht gelitten hatte. Es ist dann auch dieser Fall gewesen, der die Veranlassung gab, daß an diesem Institut die bisher geübte intensive Behandlungsweise für Europäer durch eine viel mildere ersetzt wurde. Mit welchem Resultat, wurde schon anfangs erwähnt.

Wie schon erwähnt, sind auch unter den inländischen Patienten Fälle von Paralyse vorgekommen und zwar ein Fall während der Methode *Pasteur* (1 auf 2050 Behandelte) und einer während der Methode *Högyes* (1 auf 6572) Behandelte. Im ganzen also nur 2 Fälle.

Der erste Fall, im Jahre 1900, betraf einen inländischen Füsilier und verlief sehr chronisch. Nach dem Tode (nach 5 Monaten) wurden keine Tierversuche gemacht.

Der zweite Fall, im Jahre 1912, betraf ein eingeborenes Mädchen von ungefähr 14 Jahren und verlief sehr akut. Hier wurden post mortem wohl Impfversuche gemacht, und das Resultat zeigte auch bei diesem Patienten die Anwesenheit von lebendem Virus, und zwar von Passagevirus, im Hirn an.

4. K., inländisches Mädchen, 14 Jahre. Wurde am 21. VI. 1912 von einem wutverdächtigen Hund oberflächlich an der linken Hand, linkem Arm und linkem Bein verletzt.

Am 24. VI. Beginn der Behandlung. 14. VII., also 20 Tage später, kommt das Kind morgens mit hohem Fieber nach dem Institut und ist offenbar sehr krank.

Im allgemeinen inländischen Krankenhause aufgenommen, wurde dort an Malaria gedacht (im Blute wurden Malariaparasiten gefunden). Nach Angabe des behandelnden Arztes war das Krankheitsbild sehr fremd. Keine Phobien. Lallende Sprache. Schon am 16. VII. Exitus.

Eine Sektion konnte nicht vorgenommen werden; bloß ein durch eine Trepanöffnung gewonnenes kleines Stück Hirn wurde dem Institut zur Untersuchung gesandt.

Resultat der gemachten Impfungen:

Den 17. VII. intracerebral geimpft 3 Kaninchen:

1 wurde gelähmt am 23. VII., also nach 6 Tagen; tot am 24. VII.
2 „ „ „ 23. VII., „ „ 6 „ ; „ „ 27. VII.
3 wurde „ „ 23. VII., „ „ 6 „ ; „ „ 27. VII.

1. Passage: Mit dem Hirn vom Kaninchen 1 am 30. VII. 2 Kaninchen.

1 wurde gelähmt am 4. VIII., also nach 5 Tagen; tot am 7. VIII.
2 „ „ „ 4. VIII., „ „ 5 „ ; „ „ 8. VIII.

Auch dieser Fall muß zweifellos als ein Fall von Infektion von Gehirn und Rückenmark mit dem Laboratoriumvirus angesehen werden. In den Ganglienzellen der Ammonshörner wurden bei einigen der Kaninchen außer einer Anzahl äußerst kleiner Körperchen auch einzelne etwas größere Exemplare mit deutlicher Zeichnung gefunden, wie bei Negrischen Körperchen. Doch haben wir es hier meines Erachtens mit Virus fixe zu tun und nicht mit Straßenvirus. Das von typischer Lyssa sich unterscheidende Krankheitsbild und das für den Passagevirus typische kurze Inkubationsstadium bei allen geimpften Tieren lassen keine andere Erklärung zu. Daß einige sogenannte Negrische Körperchen gefunden wurden, spricht nicht dagegen, hängt wahrscheinlich zusammen mit der langen Krankheitsdauer der Tiere (3 bis 4 Tage). Ich fand sie bei anderen Gelegenheiten in analogen Fällen, d. h. in Fällen mit verzögertem Tod bei zweifellosen Virus-fixe-Tieren ebenfalls, was an sich auch verständlich ist.

Ich lasse nun eine tabellarische Zusammenstellung (Tab. 4 und 5) aller hier beobachteten Paralysefälle (einschl. der bei Eingeborenen) folgen (s. S. 440—443):

Bemerkungen auf Grund der beschriebenen Fälle.

1. Der Paralyse fielen fast ausschließlich erwachsene Männer anheim. Unter 21 Fällen waren 19 Männer über 25 Jahre und nur 2 Kinder.

2. 2 der Fälle traten auf 13 und 14 Tagen nach dem Biß; 3 Fälle traten auf 15—20 Tage nach dem Biß; 8 Fälle traten auf 22—27 Tage nach dem Biß; 1 Fall trat auf 49 Tage nach dem Biß.

3. In 7 Fällen hatte kein Biß stattgefunden. Darunter 2, welche nur prophylaktisch behandelt worden waren.

4. Bei der Methode *Pasteur* traten Lähmungen 9—19 Tage nach dem Beginn der Behandlung auf; im Durchschnitt nach 12,6 Tagen.

Bei der Methode *Högyes* meistens später, nämlich 5mal nach 11 bis 19 Tagen, 6 mal nach 20—25 Tagen, im Durchschnitt nach 19,2 Tagen.

5. Bei der Methode *Pasteur* wechselte die Krankheitsdauer bei denjenigen Fällen, die in Heilung übergingen, zwischen 2 Tagen und 3 Monaten. Im Durchschnitt also betrug die Krankheitsdauer 23 Tage.

Bei der Methode *Högyes* betrug die Krankheitszeit $1^1/_2$—4 Monate, durchschnittlich 60 Tage.

6. Von den 11 Paralysepatienten aus der Zeit der Pasteurschen Methode, starben 3, nach 5 Monaten bzw. 10 und 4 Tagen. — Die beiden ersten jedoch an dazu getretenen Begleiterscheinungen (Infektion der Urinwege).

7. Von den 10 Paralysepatienten, nach der Methode *Högyes* behandelt, starben 4, und zwar nach 3, 3, 8 und 4 Tagen.

8. Unter den Europäern kam ein Fall von Facialislähmung bei jemand vor, der schon 8 Jahre zuvor eine leichte antirabische Kur durchgemacht hatte (Fall 9, Methode *Högyes*).

Fragen wir uns nun, ob der Lösung der Frage nach der Ätiologie der Lähmungen auf Grund dieser Statistik näher getreten worden ist, so können wir darauf, meiner Meinung nach, bejahend antworten und wohl in dem Sinne, daß allein das Virus fixe für ihr Auftreten verantwortlich gemacht werden kann. Abgesehen davon, daß man die verschiedenen Eigentümlichkeiten, welche an ihr Vorkommen gebunden sind, nur einwandfrei erklären kann, wenn man das einverleibte lebende Kaninchenvirus als ihre Ursache ansieht, wurde in 3 von 4 untersuchten akut tödlichen Fällen die Anwesenheit dieses Virus im Hirn der Patientin mit Sicherheit nachgewiesen. Um für die anderen, leichteren Fälle, die in derselben Zeit vorkamen und nach kürzerer oder längerer Zeit in Heilung übergingen, eine andere, z. B. toxikologische Ursache anzunehmen, liegen keine Gründe vor. Ebensowenig besteht ein Anlaß, auch nur einen der Fälle als abortive oder atypische Lyssa im Sinne Joseph Kochs, anzusehen. Die Tatsache, daß in 7 Fällen überhaupt kein Biß stattfand und von den übrigen bei 36% die Symptome innerhalb von 20 Tagen, bei 92% innerhalb von 27 Tagen nach dem Biß auftraten, spricht schon genug gegen diese Möglichkeit.

Wenn wir unsere kleine Statistik mit den größeren europäischen vergleichen, so sehen wir in der Hauptsache nichts als Übereinstimmung u. a. was die Formen betrifft, worunter die Komplikationen auftreten und auch was die Momente betrifft, die ihr Auftreten zu begünstigen scheinen. Wie schon bemerkt, waren es ebenso wie in Europa, auch bei uns hauptsächlich erwachsene Männer, und zwar aus der besseren, gebildeten Klasse, die betroffen wurden. Einige Male konnte dabei Nervosität, Neurasthenie und Alkoholismus als mögliche prädisponierende Faktoren angegeben werden.

Tabelle 4. *Übersicht über die Lähmung*

Jahr	Fall	Beruf Geschlecht, Rasse,	Alter	Rubrik	Sitz der Verletzung	Krankheitsbeginn ... Tage nach dem Biß	Krankheitsbeginn ... Tage nach Beginn der Behandl.	Durch Paraly[se] Parese angeg[riffene] Körperteile
1900	1	Soldat (Eingeborener)	25	C	Bein (oberflächlich)	13	9	Beine, B. Rectum, Ar
	2	Schiffer (Europäer)	35	C	Finger (oberflächlich)	23	9	Beine, Bl Rect
	3	Matrose (Europäer)	27	C	desgl.	26	11	Beine, B Arme
1902	4	Kommis (Europäer)	35	A	desgl.	15	13	Beine, B Rectum, Ar
	5	Ingenieur (Europäer)	29	C	Finger (tief)	49	19	Blase
1903	6	Arzt (Europäer)	30	—	prophylakt. behandelt	—	12	Beine, Bl (sehr
1904	7	Bäcker (Europäer)	40	nicht toll	Finger (tief)	16	13	rechter Fa
1905	8	Buchhalter (Europäer)	37	C	Hand (oberflächlich)	14	12	Beine, B Rectum
	9	Rittmeister (Europäer)	34	A	geleckt	—	15	Beine, re und lin Faci
	10	Kaufmann (Europäer) Neurastheniker	53	A	desgl.	—	13	linkes A
1906	11	Lehrer (Europäer) Potator strenuus	43	A	desgl.	—	12	Beine, B

*) In der Hauptsache zitiert nach *W. B*

hrend der Pasteurschen Methode).*

Weitere Symptome	Dauer und Ausgang	Sektionsbefund und Impfversuche
...fang Fieber und Rückenschmerzen, bald Ein-...ten der Lähmungen, Sensibilitätsstörungen an ...Beinen und Bauch; Sehnenreflexe schwach. ...h 12 Tagen schon Cystitis. Sehr chronischer ...lauf.	Tod nach 5 Monaten	Cystitia purulenta, Pyelitis, Hyperämie der Meningen, Oedema cerebri. Degen. d. weißen Subst. d. Rückenmarks. Keine Impfversuche.
...Schmerzen, Parästhesien, später Hypästhesien ...en Beinen und Bauch, Knie- und Fußsohlen-...exe erhöht. Nach 2 Tagen schon Cystitis. ...he Fall 1, Seite 435.	Tod nach 10 Tagen	Gehirn und Rückenmark norm. Diphth. hämorrh. Cystitis, Pyelitis. Tbc. mehrerer Organe. Impfungen negativ.
...fang Fieber, mit Schmerzen überall, später ...ilitätsstörungen an Beinen und Armen. ...arreflexe anfangs erhöht, später verschwun-. Lähmungen nach 2 Wochen schon zurück-...end.	Heilung nach 3 Monaten	—
...ttes Bild von Myelitis ascendens.	Heilung in 31 Tagen	—
.	Heilung in 2 Tagen	—
...r. Die Parese der Blase dauerte nur 24 Stunden.	Heilung in 7 Tagen	—
...rzanfälle in N. ischiadicus beiderseits und ...der Schultergegend. Nach 8 Tagen Facialis-...se. Geschmacksempfinden herabgesetzt.	Heilung in 14 Tagen	—
...es Fieber, Schmerzen in den Beinen und dem ...pf.	Heilung in 14 Tagen	—
...chmerzen, Schwindel, Gliederschmerzen, Par-...esien in den Füßen und in der rechten Hand. ...peraturgefühl in der Zunge gestört.	Heilung in 20 Tagen	—
...rz um das linke Auge herum. Spannungs-...hl in der linken Gesichtshälfte. Relatives ...tom links oben außen.	Heilung in 3 Tagen	—
...Fieber, Glieder- und Kopfschmerzen; nach ...gen plötzlich Fieber bis 41,5°, Nackensteifig-... enge Pupillen, langsamer Puls, Koma.	Tod nach 4 Tagen	Keine Obduktion, keine Impfungen.

...k. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 1911.

Tabelle 5. *Übersicht über die Lähmung[illegible]*

Jahr	Fall	Beruf, Geschlecht, Rasse	Alter	Rubrik	Sitz der Verletzung	Krankheitsbeginn … Tage nach dem Biß	Krankheitsbeginn … Tage nach Beginn der Behandl.	Durch Paralyse Parese angegriff. Körperteile
1911	1	Reg.-Beamter (Europäer)	33	A	geleckt	—	21	N. facialis
	2	Arzt (Europäer)	29	—	prophylaktisch behandelt	—	16	Beine, Blase, Rectum
1912	3	Referendar (Europäer)	42	A	Hand	27	19	linker Facialis
	4	europ. Knabe	12	nicht toll	linker Arm (tief)	26	25	Blase
	5	Major (Europäer)	44	A	Stirn (leicht)	25	13	linker u. rechter Facialis
	6	eingeborenes Mädchen	14	C	Finger, Arm, Bein (oberflächlich)	23	20	Keine Lähmungen
	7	Handelsmann (Europäer)	32	B	geleckt	—	21	Musc. intercostalis
1916	8	Soldat (Europäer)	29	A	Hand (oberflächlich)	20	24	Rectum
	9	Beruf? (Europäer)	33	C	Puls (leicht)	27	22	rechter Facialis
1921	10	Taucher (Europäer)	34	A	Arm (leicht)	22	11	Beine, Blase, Rectum

Fall 2 zitiert nach *W. B[illegible]*

während der Methode Högyes.

Weitere Symptome	Dauer und Ausgang	Bemerkungen, Sektionsbefunde und Impfversuche
…gemeines Unwohlsein, Fieber, nervöse Erregung, Steifigkeit im Gesicht.	Heilung in 2 Mon.	—
…gen Ende der Kur schmerzhafte Infiltrate an den Injektionsstellen mit Fieber und zunehmendem Krankheitsgefühl. Aufsteigende Lähmung, Sensibilitätsstörungen an Rumpf und Extremitäten, starke Schmerzen in den Armen. Geringe Nackensteifigkeit, Reflexe erhöht, starke Schlaflosigkeit.	Heilung in $1^1/_2$ Mon.	—
…eber und Krankheitsgefühl, Hyperästhesie am Rumpf, Lagophthalmus.	Heilung in 3 Mon.	—
…eber, Erbrechen, Patellarreflexe erloschen, keine Motilitätsstörungen. Überwiegend Erscheinungen von Meningitis. Siehe Fall 2, Seite 435.	Tod nach 3 Tagen	Erweichungsherd im thoracal. Teil d. Rückenmarks. Tierimpf. in 2 Passagen pos. für Kaninchenlyssa (6 Tiere). Weit. Pass. nicht gemacht.
…eber, Schmerzen in der Wadenmuskulatnr.	Heilung in $1^1/_2$ Mon.	—
…nes Fieber, keine Motilitätsstörungen, lallende Sprache. Siehe Fall 4, Seite 437.	Tod nach 3 Tagen	Impfversuche bis in die 2 Pass. positiv für Kaninchenlyssa. Total geimpft 5 Tiere. Weitere Passag. nicht gemacht.
…llgemeines Unwohlsein mit Hyperästhesien am Rumpf, besonders in der Magengegend. Am 6. Tage Fieber, schwere Kopfschmerzen, Erbrechen, starke Unruhe, Husten unmöglich. Im Blute Malariaplasmodien. Keine Phobien. Blase und Rectum funktionieren normal. Am 8. Tage starkes Fallen bei nur geringem Fieber, Atemnot, Cyanose, tonische und klonische Krämpfe der Hände und Arme, unregelmäßiger Puls, abends plötzlicher Herzstillstand, Exitus.	Tod nach 8 Tagen	Keine Obduktion, keine Impfungen.
…n Anfang zunehmendes Krankheitsgefühl, Erbrechen, Obstipation. Später mening. Symptome. Exitus. Siehe Fall 3, Seite 436.	Tod nach 5 Tagen	Die Obdukt. gibt keine Besonderheiten. Tierimpf. bis in die 4. Passage positiv f. Kaninchenlyssa (6 Tiere).
…Monat lang Schmerzen in Rücken und Extremitäten. Die Facialislähmung dauert $1^1/_2$ Monat.	Heilung in $1^1/_2$ Mon.	Pat. hatte 9 J. zuvor schon eine leichte antirab. Kur durchgemacht, damals ohne Beschwerde.
…rekt nach Verlassen einer Caisson Krankheitsgefühl, abends Fieber, in den folgenden Tagen Bronchitis, schwere Kopfschmerzen. Am 3. Tage Einsetzen von Lähmungen. Es entwickelt sich eine Meningomyelitis dorsalis disseminata.	Heilung in 3 Mon.	—

…neesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 1911.

Auffallend und schwer zu erklären ist die, wie überall, auch hier beobachtete iel geringere Empfindlichkeit für das Virus fixe bei Frauen und Kindern. Ebenso auffallend ist die große Resistenz der Inländer. Man kann hierin eine Analogie zu den Beobachtungen sehen, die *Babes* in Europa machte, nämlich, daß sich unter Tausenden von Arbeitern nur ein einzelner Fall ereignete, wohl aber mehrere unter Patienten aus besser situierten Klassen. Wo neben Gelegenheitsursachen, wie z. B. starke Abkühlung, große Ermüdung, auch eine schwache Konstitution, Lues usw. als auslösende Umstände angegeben werden, sollte man übrigens Gründe haben anzunehmen, daß gerade die inländische Bevölkerung tatsächlich mehr prädisponiert wäre, Lähmungen zu acquirieren, weil sie doch vielmehr als die europäische schwächenden Einflüssen ausgesetzt ist (vernachlässigten chronischen Krankheiten wie Malaria, Dysenterie, Anchylostomiasis, Framboesia).

Bei echter Lyssa, also bei Infektion mit Straßenvirus, wird ein solcher Unterschied zwischen Europäern und Inländern nicht beobachtet, hierbei ist gerade das Umgekehrte der Fall, nämlich daß die Mortalität an Lyssa bei behandelten Inländern stets viel größer war als bei europäischen Patienten. Dasselbe berichten die britisch-indischen Institute. Obwohl diese größere Mortalität kein Beweis für größere Empfänglichkeit für Lyssa sein muß, — sie beruht vielmehr auf der Tatsache, daß Inländer im allgemeinen tiefere und vielfachere Verwundungen aufweisen als Europäer, die sich durch ihre Kleidung und Lebensweise besser zu schützen wissen, — besteht doch jedenfalls keine geringere Empfänglichkeit für Straßenvirus, während man es doch tatsächlich mit demselben Erreger zu tun hat als beim Virus fixe.

Aus der Tatsache, daß bei der Methode *Pasteur* die Lähmungen im Durchschnitt eine Woche früher auftraten, als es nachher bei der Methode *Högyes* der Fall war, läßt sich schließen, daß bei der ersten Methode die Behandlung schon eine Woche früher fatal ward als bei der zweiten Methode. Für diese Folgerung sind in der Tat Gründe da. Ebenso wie an verschiedenen europäischen Instituten war es nämlich auch an diesem Institute allmählich Gewohnheit geworden, am Anfang die Patienten zwei-, selbst dreimal an einem Tage zu behandeln und hierbei jedesmal Mark von immer kürzerer Trocknung zu geben, wodurch bereits in den ersten drei bis vier Tagen eine ganze Serie getrocknetes Mark injiziert wurde (sog. Schnellmethode). Es ist klar, daß der Patient auf diese Weise schon in den ersten Tagen der Behandlung eine außergewöhnlich große Menge Virus zu verarbeiten bekam. Die Folge war: Auftreten von Lähmungen schon in der zweiten Woche (in 2 Fällen schon am 9. Tag), was vollkommen mit dem übereinstimmt, was man als Inkubationszeit bei einer Virus fixe-Infektion zu erwarten hat.

Bei der Verdünnungsmethode war der Typus der Behandlung auch bei der intensiven Methode ein anderer und insoweit rationeller, das wenigstens in den ersten 7 Tagen nur allmählich gesteigert wurde, danach aber zu größeren und sich sehr rasch steigernden Dosen von Virus fixe übergegangen wurde. Das Resultat war, daß die Lähmungen nun in der dritten Woche aufzutreten begannen.

Trotzdem aber die Lähmungen in der Zeit der Pasteur-Methode zu einem viel früheren Zeitpunkte eintraten, waren sie jedoch im allgemeinen von einer weniger ernsten Art als später zur Zeit der Verdünnungsmethode (siehe Seite 438, Bemerkung 4 bis 7). Sie genasen in kurzer Zeit und die Anzahl der letal endigenden Fälle war geringer (tatsächlich nur 1 auf 11). Wie dieser leichtere Verlauf bei ungefähr gleicher Frequenz erklärt werden muß, ist nicht ganz klar. Wir können wohl annehmen, daß bei der Methode *Pasteur* eine gleiche Dosis Virus eine schädigende Rolle spielte wie bei der Methode *Högyes*. Der mildere Verlauf der Lähmungen ist vielleicht dem Umstande zu danken, daß zwar die schädliche Dosis überschritten, aber im allgemeinen die verabreichte Maximalquantität doch unter jener blieb, die in der Zeit der intensiven Högyesbehandlung gegeben wurde.

Wenn wir die bei der Methode *Högyes* vorgekommenen Paralysen näher untersuchen, tritt zutage, daß diese beinahe ausschließlich im Verlaufe derjenigen Behandlungsweisen aufgetreten sind, welche basiert waren auf einer Dosierung von mehr als 300 mg in 3 Wochen. Alle Lähmungen bis auf eine sind nämlich vorgekommen bei Schema II, III und IV aus der dritten Zeitgruppe, und bei Schema III und IV aus dem vierten Zeitabschnitt (siehe Tabelle 3, Seite 432). Die gefährliche Zone war also ziemlich scharf begrenzt. Daß bei Behandlung IV aus der zweiten Zeitgruppe keine Paralysen vorgekommen sind, muß wohl als ein Zufall angesehen werden, und kommt wahrscheinlich daher, daß damit nur etwa 40 Personen behandelt wurden. Die Tatsache, daß sich bei der Methode *Högyes* ein Quantum von ungefähr 300 mg Virus fixe innerhalb 3 Wochen gegeben, als gefährlich gezeigt hat, spricht wohl sehr stark gegen die Behauptung Schweinburgs, daß „ausschließlich die Menge der eingespritzten Nervensubstanz Schuld an dem Entstehen der Paralysen ist“. Denn selbst bei der allerleichtesten Pasteurkur wurde ein Quantum von 300 mg Nervensubstanz schon in 14 Tagen weit überschritten (gegeben ward dabei mindestens 1000 mg). Doch sind dabei keine Lähmungen aufgetreten.

Zum Schlusse kommen wir zur praktischen Seite der Sache, welche sich auf die Frage konzentriert: ist eine intensive Behandlung wohl nötig? Mit anderen Worten: sind Paralysen zu vermeiden, ohne daß damit zugleich der Erfolg der Behandlung vermindert und in Frage gestellt wird?

Schon *Papamarku* trachtete mit Hilfe der Mortalitätsstatistiken der Berliner Anstalt auf diese Frage eine Antwort zu geben. Einen deutlich günstigen Einfluß des intensiven Behandlungsschemas auf die Sterblichkeit an Lyssa konnte er jedoch darin nicht nachweisen.

Die Erfolge, die in dieser Hinsicht an unserem Institute während der verschiedenen Perioden der leichten und verstärkten Behandlung erzielt wurden, sind in untenstehender Tabelle angegeben.

Tabelle 6. *Lyssa-Statistik des Institut Pasteur zu Weltevreden.*

Art der Behandlung	Zeitspanne	Zur Behandlung gekommen 0—7 Tage nach dem Biß					Zur Behandlung gekommen 8 Tage nach d. Biß u. später				
		Anzahl	Lyssamortalität				Anzahl	Lyssamortalität			
			Total		Reduziert			Total		Reduziert	
			Anzahl	%	Anzahl	%		Anzahl	%	Anzahl	%
Methode Pasteur	1895—1899	816	19	2,33	10	1,22	317	12	3,78	5	1.6
Idem — intensiv	1900—1905/6	1490	37	2,48	16	1,08	571	28	5,—	10	1.8
Methode Högyes	1905/6—1909	1231	32	2,6	13	1,05	333	8	2,4	3	0,9
Idem — intensiv	1910—1912	957	8	0,83	—	—	311	7	2,25	1	0,32
Idem — etwas schwächer	1913—1915	1597	25	1,56	4	0,25	466	16	3,43	—	—

Außer der totalen Mortalität an Lyssa ist noch getrennt die Anzahl derjenigen Lyssafälle angegeben, bei denen die ersten Krankheitssymptome (Phobien) 30 Tage und später nach dem Beginn der Behandlung aufgetreten sind, weil hier nur diese Fälle als Fälle, bei denen die antirabische Behandlung kein Erfolg hatte, angesehen werden (s. g. reduzierte Mortalität).

Weiter sind in obengenannter Tabelle nur Zahlen der wirklich Gebissenen, d. h. Verwundeten, aufgenommen. Kontaktfälle, das sind Personen, die nicht gebissen, sondern nur geleckt waren, sind weggelassen. Sie machen besonders bei der europäischen Patientenanzahl einen großen Prozentsatz aus, während die Gefahr für Lyssa bei ihnen auch ohne Behandlung minimal ist[1]).

Es zeigt sich dann, daß bei der Methode *Pasteur* wohl kein Einfluß der Verstärkung der Behandlung zu merken war: die Sterblichkeit blieb ungefähr dieselbe. Bei der Methode *Högyes* dagegen wurde die sehr gesteigerte Intensität der Behandlung von einer deutlichen Verbesserung der Resultate begleitet. Der Prozentsatz der reduzierten Mortalität wurde jedenfalls sehr gering, und man kann es für sehr wahrscheinlich halten, daß dies in der Tat der erhöhten Dosierung des Virus zu danken sei.

[1]) Die Zahlen nach 1915 sind nicht gegeben, weil von da ab aufs neue Änderungen in der Behandlungsmethode das Resultat beeinflußt haben können.

Wie dem auch sei, man muß wohl annehmen, daß ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten auch bei Lyssa die Quantität Vaccin, die auf bestimmte Weise und in bestimmter Zeit gegeben wird, von Einfluß auf die Produktion von Immunstoffen ist, und daß, falls diese Quantität unterhalb einer gewissen Grenze bleibt, die Produktion dieser Antikörper zu gering sein dürfte, um dem Behandelten genügende Immunität zu verschaffen.

Mit welcher Dosis Virus fixe das Maximum des immunisierenden Effektes erreicht werden kann, davon ist absolut nichts bekannt. Diese Dosis ist selbstredend in erster Linie von der Immunisationsmethode abhängig, und es besteht weiter die Möglichkeit, da es sich hier um eine Immunisation mit lebendem Virus handelt, daß auch der verwendete Virus-fixe-Stamm von Einfluß ist. Es ist bekannt, daß das Virus der verschiedenen Institute nicht identisch ist, insoweit nämlich, daß die Virulenz für verschiedene Versuchstiere (Kaninchen, Mäuse, Ratten) bei subcutaner Injektion sehr stark auseinandergeht, wie das durch Versuche von *Fermi*, *Marie*, *Schindler* u. a. bewiesen wurde. Das eine Virus gab 100% Mortalität, das andere 0%.

Auch über die Virulenz bei subduralen Impfungen begegnet man in der Literatur sehr divergierenden Angaben: von dem einen Virus ist eine viel größere Menge nötig als von dem anderen, um die Impfung zu einer tödlichen zu machen[1]).

Mit welcher Dosierung man die besten Resultate erzielen kann, muß also vorderhand von jedem Institute auf Grund eigener Erfahrungen bestimmt werden. In jedem Falle soll man sich jedoch — welcher Behandlungsweise man auch folgt — meiner Meinung nach auf den Standpunkt stellen, daß bei der Behandlung diejenige Dosis Virus fixe, welche schädlich wirken könnte, nicht überschritten werden darf. Die Ansicht, daß die Paralysen so seltene Komplikationen bilden, daß man mit ihnen in der Praxis der antirabischen Behandlung keine Rechnung zu halten habe, ist sicher nicht richtig, da aus verschiedenen europäischen Publikationen und aus den dargelegten hiesigen Erfahrungen, sehr deutlich hervorgeht, daß die Frequenz der Lähmungen von der angewendeten Immunisationsmethode abhängig ist, und bei den intensiveren Methoden mehr als 1% betragen kann, während von den schweren Formen bis 50% letal ausgehen können.

Es ist möglich, daß die Komplikation überhaupt nicht ganz zu vermeiden ist, und daß Personen, die aus irgendeinem Grunde besonders

[1]) Die Dosis letalis minimalis (certa) bei subduraler Impfung von Kaninchen und Meerschweinchen beträgt für das Virus fixe von Weltevreden-Bandoeng $^1/_8$ ccm einer Emulsion von 1 : 50 000 (durch Papier filtriert), also ein Quantum von 0,0025 mg Virus. Gelegentlich gelingt es auch noch mit einer 6—8 mal kleineren Dosis, die Versuchstiere tödlich zu infizieren. Der Dosis von 0,0025 mg erliegt aber die Mehrzahl der Tiere (± 90%) ohne Verlängerung der Inkubationszeit.

disponiert sind, selbst bei einer leichten Kur davon befallen werden können. Daß dies jedoch stets ein seltener Unfall sein wird, können wir sowohl auf Grund der eigenen Erfahrungen, als auch auf Grund der europäischen Statistiken (z. B. der sehr günstigen Statistik der ursprünglichen Högyesmethode, bei welcher innerhalb 2 Wochen nicht mehr als 30 mg Virus injiziert wurden) mit Sicherheit behaupten.

Die Virus fixe-Menge, mit der man sich der gefährlichen Zone nähert, wird vermutlich, im Zusammenhang mit der oben erwähnten Verschiedenheit in bezug auf Virulenz der verschiedenen Virus fixe-Stämme, ebenfalls für jedes Institut eine andere sein. Schon 1914 schrieb *Kozewalow*: „Es ist erforderlich, das Virus jeder Pasteurschen Impfstation einer detaillierten Untersuchung zu unterziehen, zwecks Feststellung der einen oder der anderen Art der Behandlung mit Präventivimpfungen." Ob im allgemeinen eine größere Virulenz für Kaninchen mit einer größeren Virulenz für den Menschen parallel geht, wird jedoch schwer festzustellen sein, in Hinsicht darauf, daß die Immunisationsmethoden der verschiedenen Anstalten stark auseinandergehen. Jedenfalls kann die Feststellung der für den Menschen gefährlichen Dosierung am besten, wenn nicht ausschließlich, nur an denjenigen Instituten erfolgen, wo mit vollvirulenten und genau gewogenen Dosen von Virus fixe gearbeitet wird.

Zusammenfassung.

1. Das Auftreten von Lähmungen im Verlaufe der Wutschutzimpfung wird verursacht durch das Virus fixe.

Je intensiver die Behandlung ist, in bezug auf die Quantität an frischem Virus, desto häufiger sind die Lähmungen.

2. Am Institut *Pasteur* zu Weltevreden sind bei der Methode *Pasteur* die Lähmungen ausschließlich dann aufgetreten, wenn 1tägiges Virus schon in den ersten 4 Tagen der Behandlung einverleibt wurde.

Bei der Methode *Högyes* kamen beinahe alle Paralysen im Verlaufe derjenigen Behandlungsweisen vor, welche basiert waren auf einer intensiveren Dosierung als 300 mg in 3 Wochen.

3. In 3 Fällen konnte die Anwesenheit von Virus fixe in das Gehirn akut Verstorbener mittels Tierimpfungen nachgewiesen werden.

4. Obwohl anzunehmen ist, daß von einer intensiven Kur, in bezug Herabsetzung der Lyssamortalität, mehr Erfolg zu erwarten ist, als von einer schwachen, so sollte doch bei der Behandlung die gefährliche Dosis Virus nicht überschritten werden, weil man auf jeden Fall vermeiden soll, Gefahr für den Gebissenen auf andere Weise herbeizuführen.

Literaturverzeichnis.

Koch, J., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **64**, 258 u. **67**, 31; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **64**. — *Jochmann*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47—48**. — *Heller* und *Rothermundt*, Kolle u. Wassermann VIII, Handbuch *Kraus* und *Levaditi* I, Ergänz.-Bd. S. 444. — *Harvey* and *Acton*, Indian journ. of med. research **10**, 4. — *Müller*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **34**. — *França*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **55**, 154; **57**. — *Simon, G.*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **65**, 359 u. **68**, 72. — *Kozewalow*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk., u. Infektionskrankh. **73**, 54. — *Lubinsky*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **85**, 252. — *Pfeiffer, A.*, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **4**. — *Forsbach*, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. — *Papamarku*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **86**, 85. — *Remlinger*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **82**, 83. — *Babes*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **65**, 401 u. **69**, 397. — *Bardon, H.*, Paralysies consécutives au traitement antirabique. These fac. med. Lyon. referiert durch *Remlinger*, Bull. de l'inst. gén psychol. 1917. — *Pelser*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **22**. — *Robert, L.*, Bull. de la pathol. de exot. 1923. — *Kraus, R.*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 661. — *Schweinburg, F.*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 797. — *Kühne, O.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**, 372. — *Fermi*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **43**. — *Schindler*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **61**, 169. — *Marie*, Bull. d. l'inst. Pasteur 1908, Nr. 7. — *Kraus* und *Fukuhara*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 79..

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. *Martin Hahn.*)

Beobachtungen über das Verhalten des Menschen, besonders seiner Arbeitsfähigkeit, unter verschiedenen thermischen, mit dem Katathermometer festgestellten Bedingungen.

I. Mitteilung.

Das Verhalten der Hauttemperatur und des subjektiven Empfindens bei verschiedenen Katathermometerwerten [1]).

Von

Prof. Dr. **Bruno Heymann** und Prof. Dr. **A. Korff-Petersen.**

Mit 10 Textabbildungen.

Die überaus große Bedeutung der thermischen Einflüsse für das Wohlbefinden des Menschen im allgemeinen und für seine Arbeitsfähigkeit im besonderen ist durch zahlreiche Arbeiten der *Rubner*schen und *Flügge*schen Schule, in neuerer Zeit auch durch sehr eingehende Untersuchungen amerikanischer und englischer Forscher festgestellt. Es hat sich ergeben, daß die *geistige* Arbeitsfähigkeit stark herabgesetzt wird, wenn Temperatur und Feuchtigkeit eine bestimmte Höhe überschreiten. Man kann diese obere Grenze in ruhiger Luft wohl bei 21° und 50% relativer Feuchtigkeit annehmen. Auch zwischen der *körperlichen* Leistungsfähigkeit und den thermischen Verhältnissen der Umgebung bestehen enge Beziehungen; jedoch gestatten es die bisherigen Erfahrungen noch nicht, genauer anzugeben, welches die gesundheitlich günstigsten thermischen Bedingungen für eine bestimmte Arbeitsleistung sind und unter welchen thermischen Einflüssen andererseits die Arbeit als schädigend angesehen werden muß. Man ist daher z. B. auch noch nicht in der Lage, auf Grund der bisherigen Kenntnisse scharf umrissene Normen für die Dauer der Arbeitszeit unter ungünstigen

[1]) Die Versuche wurden mit Unterstützung des Reichskohlenrates ausgeführt, dem wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

thermischen Verhältnissen, wie sie in manchen Industriebetrieben, besonders im Bergbau, vorliegen, aufzustellen. Andererseits bilden solche Richtlinien eine der dringendsten gewerbehygienischen Aufgaben und die notwendige Ergänzung der bereits besser durchgearbeiteten Maßregeln zur Verhütung gesundheitlicher Schädigungen der Arbeiter durch Unfälle, Staub und Gifte.

Der Grund für diese noch in vielen anderen Richtungen bedeutsame Lücke ist der, daß die Entwärmung unseres Körpers auf verschiedenen Wegen vor sich geht. Bekanntlich findet die Wärmeabgabe des menschlichen Körpers auf dem Wege der Wärmeleitung bzw. Konvektion, der Strahlung und der Wasserverdunstung statt. Dabei können die verschiedenen Arten der Wärmeabgabe bis zu einem gewissen Grade sich gegenseitig vertreten. Nun ist es aber sehr schwierig, alle Faktoren, die auf die Wärmeabgabe von Einfluß sind, gleichzeitig derart zu bestimmen, daß ihre Gesamtwirkung auf den Organismus richtig zum Ausdruck kommt.

Es genügt nicht, nur einen Faktor allein zu bestimmen; vielmehr muß außer der Temperatur die gleichzeitig bestehende Feuchtigkeit, die Windgeschwindigkeit und zur Beurteilung der Strahlung die Oberflächentemperatur der miteinander in Strahlungsaustausch stehenden Körper berücksichtigt werden. Aber auch die gleichzeitige Feststellung aller dieser *einzelnen* Faktoren gibt doch noch kein klares Bild von ihrer *gemeinsamen* Wirkung für die Entwärmung. Man hat daher schon lange versucht, ein Instrument zu konstruieren, das diese gemeinsame Wirkung in einem einzigen zahlenmäßigen Ausdruck zusammenfaßt, der die *fühlbare* Resultante, die jeweiligen subjektiven Empfindungen, dem Verständnis näherbringt und womöglich die nur subjektiv vermittelte, unklare Kennzeichnung unseres thermischen Körperzustandes durch objektiv eindeutige Angaben zu ersetzen imstande ist. Ein solches Ziel hat *Flügge* schon vor 40 Jahren vorgeschwebt.

Auf das Temperaturempfinden des Menschen wirkt bereits von mittleren Temperaturen ab die Feuchtigkeit der Luft sehr stark ein, und *Hann* (Zeitschr. f. Balneol., Klimatol. u. Kurorthyg. 1918, S. 57) ist der Ansicht, daß die Abkühlung, welche unsere Haut durch die Verdunstung erfährt, etwa der Temperatur des feuchten Thermometers proportional ist. *Harrington* (zit. nach *Hann*) hat deshalb die von dem *feuchten* Thermometer angegebenen Temperaturen (den „Naßwärmegrad") die „*fühlbaren Temperaturen*" genannt. Sicherlich ist auch in mancher Hinsicht die Temperatur des feuchten Thermometers ein etwas besserer Anhaltspunkt für das wirkliche Temperaturempfinden, da hier wenigstens zwei der auf die Wärmeabgabe des Körpers einwirkenden Faktoren berücksichtigt werden. Ein zuverlässiges Maß kann es aber

auch nicht sein, da die Strahlung völlig und die Windgeschwindigkeit größtenteils unbeachtet bleiben[1]).

Noch weiter als *Harrington* geht *Prött*[2]). Er hat ein „Pröttmeter" konstruiert, das nichts weiter darstellt als ein feuchtes Thermometer, bei dem aber die Einteilung nicht in Celsiusgraden erfolgt, sondern nach „Gesamtwärmegraden".

Die Gesamtwärmemenge ist nach ihm gleich der Wärmemenge, die zur Erwärmung von 1 cbm Luft von 0° auf die Temperatur des trockenen Thermometers notwendig ist, vermehrt um die bei der Kondensation des in der Luft enthaltenen Wasserdampfes freiwerdende Wärme.

Das Pröttmeter ist im Gesundheits-Ing. Jg. 1919, S. 442, einer Kritik unterzogen, an die sich im Jahrgang 1920 eine längere Polemik anschließt. Bei dieser weist *E. H. Schmidt* überzeugend nach, daß die Angabe *Prötts*, das feuchte Thermometer nähme bei gleicher Gesamtwärmemenge der Luft immer den gleichen Stand an, und das Wärmeempfinden des Menschen hänge von dieser Gesamtwärmemenge ab, nicht richtig ist. *Prött* behauptet nämlich, daß die Temperatur der Luft dem Menschen dann angenehm sei, wenn ihr Wärmeinhalt gleich dem der trockenen Luft von Bluttemperatur ist, da dann weder eine Wärmeaufnahme noch eine Wärmeabgabe stattfände. Es ist aber ein Irrtum, daß der menschliche Körper bei einem Gesamtwärmegehalt der Luft von 11,25 WE, was dem einer absolut trocknen Luft von 37,5° entsprechen würde, keine Wärme abgeben kann. So hat z. B. eine Luft von 30° bei 50% relativer Feuchtigkeit auch einen Gesamtwärmegehalt von 11,25 WE. Trotzdem aber kann der menschliche Körper durch Transmission Wärme an die Luft abgeben, ganz abgesehen von einem etwaigen Wärmeverlust durch Strahlung. Unzutreffend ist auch die Annahme, daß sich der Mensch in einer Umgebung am wohlsten fühlt, in der er weder Wärme aufnehmen noch abgeben kann, was an dieser Stelle wohl keiner weiteren Ausführung bedarf[3]).

---

[1]) Die Angabe des „Naßwärmegrades" findet sich bereits in der gewerbehygienischen Literatur häufig. Es muß aber hervorgehoben werden, daß diese Angabe überhaupt nur dann einen Sinn hat, wenn sie mit einem *ruhenden* feuchten Thermometer ermittelt ist. Das feuchte Thermometer eines Schleuder- oder Aspirationspsychrometers zeigt fast immer niedrigere Temperaturen als das ruhende, da durch die Luftströmung die Verdunstung beschleunigt wird. Unter gewöhnlichen Verhältnissen wirkt aber auf den Menschen dieselbe Luftbewegung wie auf das ruhende Thermometer ein.

[2]) *Pröttmeter*, Luftmeßinstrument. Allgemeinverständlich erläutert vom Erfinder *C. H. Prött*, Rheydt, 1919.

[3]) *Fr. Linke* (Meteorologische Zeitschrift **39**, 267. 1922) tritt sehr warm für das Pröttmeter ein, dem anscheinend auch eine gewisse *meteorologische* Bedeutung nicht abzusprechen ist. Die von ihm behauptete Bedeutung des Instrumentes auch für die Hygiene können wir indessen nicht anerkennen, da uns seine Ansichten über die Beziehungen des Wohlbefindens zur Feuchtigkeit und Temperatur nicht begründet genug scheinen.

Zweckmäßiger als das einfache feuchte Thermometer erscheinen solche Apparate, mit Hilfe deren die abkühlende Wirkung aller oben erwähnten Faktoren gemeinsam bestimmt werden kann. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, an dieser Stelle noch einmal alle die Arbeiten aufzuführen, die in dieser Hinsicht seit *Heberdeen* gemacht worden sind. Eine fast vollständige Aufzählung der hier in Betracht kommenden Literatur findet sich bei *Jötten* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 78. 1924). Nur einige der wichtigsten Arbeiten seien hier erwähnt.

Um die Abkühlungsgröße zu bestimmen, hat man zunächst gewöhnliche Thermometer auf eine gewisse Temperatur erwärmt und dann beobachtet, um wieviel sie sich in einer bestimmten Zeit abkühlten. Später hat *Frankenhäuser* (Med. Klinik 1911, S. 855) einen „Homöotherm" genannten Apparat angegeben, der aus einem zylindrischen Gefäß aus Kupferblech von 100 qcm Oberfläche besteht, in welchem sich 100 g Wasser befinden. In das Wasser taucht ein Thermometer. Das Instrument wird erwärmt und dann der Abkühlung ausgesetzt. Jeder Grad Temperaturverlust soll einer Grammcalorie Wärmeverlust pro Quadratzentimeter Oberfläche entsprechen. Durch Beobachtung der Abkühlungszeit kann man also den Wärmeverlust für die Minute errechnen. Die Messungen können mit nackter Kupferhaut oder mit einem trockenen oder feuchten Überzug aus Baumwolltrikot vorgenommen werden. Der *Frankenhäuser*sche Homöotherm hat bereits einen Vorläufer in einem Instrument, das von *Krieger* im Jahre 1876 zur Untersuchung von Kleiderstoffen konstruiert worden ist (Wert der Ventilation. Straßburg, 1876).

Der Homöotherm hat zweifellos manche Mängel, die von *B. Lange* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**, 473. 1921), *Flügge* (Zeitschr. f. Tuberkul. **37**), *Dorno* (Meteorologische Zeitschr. 1922), und *Reichenbach* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**, 528. 1922) hervorgehoben sind. Diese Mängel bestehen hauptsächlich darin, daß eine unregelmäßige Abkühlung des Wassers im Instrument stattfindet, wodurch Konvektionsströme entstehen, und daß jede geringste Erschütterung die Ablesung sofort völlig ungenau macht. Zwar ist *Jötten* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**. 1924) bei seinen Messungen zu dem Schluß gekommen, daß das Instrument für die „medizinische Klimatologie" wertvoll sei, aber seine Versuchsanordnung gestattet keine Schlüsse für die natürlichen Entwärmungsbedingungen des Menschen. Jedenfalls ist das Instrument für gewerbehygienische Zwecke schon infolge seiner Empfindlichkeit gegen Erschütterungen nicht geeignet.

Die wesentlichen Fehler des Homöotherms sind vermieden bei dem auf denselben Grundsätzen beruhenden Katathermometer von *Hill.*

Das Instrument (vgl. Abb. 1) ist ein Alkoholthermometer mit einem zylinderförmigen Gefäß von 4 cm Länge und 2 cm Durchmesser und einer Röhre von ungefähr 20 cm Länge. Die Röhre trägt am oberen Ende ein kleines Reservoir, das bei Erwärmung des Instruments über 39° einen Teil des Alkohols aufnimmt. Ferner ist die Röhre mit einer Marke bei 38 und 35° versehen. Zum Versuch wird das Thermometer auf etwa 39—40° — am besten durch Eintauchen in 40—41° warmes Wasser (keinesfalls über dem Bunsenbrenner!) — erwärmt, wobei etwas Alkohol in das obere Reservoir eintritt und hierauf sehr sorgfältig abgetrocknet. Man kann dann das Instrument an dem Orte aufhängen, an welchem die Abkühlungsgröße beobachtet werden soll. Die Abkühlungsgröße stellt man fest, indem man mit der Stoppuhr die Zeit beobachtet, die vergeht, während sich das Thermometer von 38 auf 35 abkühlt. Bei dieser Abkühlung müßte das Instrument theoretisch immer genau die gleiche Wärmemenge abgeben und die Zeit, in der die Abkühlung vor sich geht, nur von den äußeren Bedingungen — Temperatur, Luftbewegung und Strahlung — abhängig sein. Es wird aber später gezeigt werden, daß die abgegebene Wärme in einem geringen Grade auch von der Art der Erwärmung des Instrumentes abhängt.

Abb. 1. Katathermometer. 1:8 nat. Größe.

Will man die Leistungsfähigkeit des Katathermometers noch erweitern, so kann das untere Alkoholreservoir mit einem Musselinstrumpf überzogen werden, der bei dem Erwärmen angefeuchtet wird. Das so vorbereitete Instrument reagiert dann auch auf die Luftfeuchtigkeit, so daß in diesem Falle alle für die Entwärmung des menschlichen Körpers in Betracht kommenden Faktoren erfaßt werden.

Auf die Theorie und die Zuverlässigkeit dieses Instrumentes, das in England in der Gewerbehygiene bereits viel gebraucht wird und neuerdings auch in Deutschland namentlich für bergbauliche Betriebsfragen warm empfohlen worden ist (*Winkhaus*, Glückauf, Jg. 59, 1923), wird später eingegangen werden; zunächst mögen noch einige andere Instrumente erwähnt werden, die eine Registrierung der Abkühlungswerte über längere Zeiten hin gestatten und für klimatologische Beobachtungen von besonderer Bedeutung zu sein scheinen.

Das erste derartige nach dem Prinzip des Katathermometers gebaute Instrument wurde von *Schuster und Sayer* im Jahre 1923 (Journ. of physiol. 57) angegeben. Bei diesem Instrument wird das Katathermometer abwechselnd durch einen im Alkoholgefäß angebrachten elektrischen Heizwiderstand erwärmt und nach selbsttätiger Aus-

schaltung der Heizung der Abkühlung überlassen. Die Erwärmung und Abkühlung wiederholt sich beim Gebrauch des Instruments automatisch. Die Zahl dieser Vorgänge schreibt sich selbsttätig auf, und ebenso wird die Gesamtdauer, die zum Abkühlen notwendig war, in Sekunden automatisch aufgeschrieben. Durch Division der Zeit durch die Zahl der Abkühlungen wird die durchschnittliche Abkühlungszeit für die Beobachtungsdauer erhalten. Hieraus kann die durchschnittliche „Kühlstärke" abgeleitet werden unter Verwendung einer Instrumentkonstante wie bei einem gewöhnlichem Katathermometer (zit. nach „The Katathermometer in studies of body heat and efficiency". London 1923, bearbeitet von *Hill* und seinen Mitarbeitern).

Den Verhältnissen des menschlichen Körpers entspricht es mehr, ein Instrument zu bauen, dessen Oberfläche immer gleich temperiert ist, und dann die Energiemenge zu messen, die notwendig ist, um die Temperatur gleichmäßig zu erhalten. Ein nach diesen Grundsätzen arbeitender Apparat ist wohl zuerst von *Bruno Heymann* konstruiert (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **46**. 1904). Der Apparat besteht aus einem mit Wasser gefüllten Metallzylinder, der durch Gas geheizt wird. Die verbrauchte Gasmenge wird an einer Gasuhr in kurzen Zwischenräumen abgelesen, und ebenso wird die Wärme der Verbrennungsgase regelmäßig aufgeschrieben. Hieraus läßt sich der Energieverbrauch für die einzelnen Abschnitte der Beobachtungszeit errechnen. Der Apparat erfordert ständige Überwachung und ist daher als Registrierinstrument nicht brauchbar.

Unter Benutzung des gleichen Prinzips hat *Reichenbach* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**. 1922) ein elektrisch beheiztes Instrument konstruiert, dessen Energieverbrauch leicht registriert werden kann. Auch dieser Apparat besteht aus einem zylindrischen Gefäß aus Kupferblech, das mit Öl gefüllt ist. Im Innern befindet sich ein Heizwiderstand, dem mit Hilfe eines Kontaktthermometers abwechselnd ein Heizstrom, der etwas zu groß ist, um die gewünschte Temperatur zu erhalten, und ein solcher, der hierfür etwas zu klein ist, zugeschickt wird. Die Temperatur des Apparates schwankt daher in engen Grenzen um die Normaltemperatur herum. Die Feststellung des Energieverbrauchs geschieht mittels eines registrierenden Wattmeters und wird zur Kontrolle noch mit einem Elektrizitätszähler gemessen. Gleichzeitig kann auch die Windgeschwindigkeit mit dem Instrument aufgeschrieben und so deren Einfluß auf die Abkühlungsgröße festgestellt werden.

Ein anderes, vom physikalischen Standpunkt aus in einigen Beziehungen besseres, für hygienische Beobachtungen aber weniger zweckmäßiges Instrument haben *Thilenius* und *Dorno* im „Davoser Frigorimeter" konstruiert (Schweizer Zeitschr. f. Gesundheitspfl. Jg. **5**, H. 2. 1925). Es besteht aus einer geschwärzten, annähernd massiven Kupfer-

kugel, die durch einen im Innern befindlichen Heizwiderstand auf gleicher Temperatur gehalten wird. Der Apparat ist elektrisch mit einer Uhr verbunden, die läuft, wenn dem Heizkörper Strom zugeführt wird. Mit Hilfe des für jedes Instrument festzustellenden Abkühlungsfaktors kann man aus dem Quotienten der Heiz- und Ablesezeit den Mittelwert der Abkühlung für einen längeren Zeitabschnitt berechnen. Der Vorzug dieses Instrumentes in physikalischer Hinsicht vor dem *Reichenbach*schen ist, daß das Temperaturgefälle zwischen dem Heizwiderstand und der Oberfläche wegen der großen Leitfähigkeit der massiven Kupferkugel ein geringeres ist. Der Nachteil besteht darin, daß nur Mittelwerte mit dem Instrument bestimmt werden können, die doch den Hygieniker weniger interessieren als das Verhalten der Abkühlung zu den verschiedenen Zeiten, vor allem die Extreme, wie sie das *Reichenbach*sche Registrierinstrument erkennen läßt. Es dürfte freilich kaum Schwierigkeiten bieten, auch bei dem Frigorimeter die Registriereinrichtung so umzugestalten, daß auch die Momentanwerte aufgeschrieben werden.

Für gewerbehygienische Untersuchungen, mit denen wir uns zunächst beschäftigen wollen, kommen diese geschilderten Registrierinstrumente vorläufig noch nicht in Frage; dagegen scheint das *Hill*sche Katathermometer seiner Handlichkeit wegen hierfür recht geeignet zu sein, und wir müssen uns daher mit der Theorie dieses Instrumentes zunächst etwas eingehender befassen.

Theorie des Katathermometers.

Das Instrument soll die Wärmemenge H anzeigen, die bei gegebenen thermischen Verhältnissen in 1 Sek. von 1 qcm trockner oder feuchter Oberfläche abgegeben wird. Als Maß dient die Millicalorie (= 0,001 Grammcalorie). Um diese Wärmemenge berechnen zu können, muß die Gesamtwärmemenge bekannt sein, die bei der Abkühlung von 38 auf 35° vom Instrument abgegeben wird. Ferner muß man die Oberfläche des Instrumentes kennen und schließlich die Abkühlungszeit. Die Division der Wärmemenge durch die Oberfläche ergibt die Abkühlungsgröße F

Die Bestimmung dieser Größe F haben *Hill* und seine Mitarbeiter nach zwei Methoden vorgenommen, erstens, indem sie in einem elektrisch beheizten Calorimeter die Wärmemenge feststellten, die zum *Erwärmen* des Instrumentes von 35 auf 38° notwendig war, und zweitens, indem sie die *Abkühlungszeit* des Katathermometers in ruhender Luft mit der eines Kupfergefäßes von gleichen Abmessungen verglichen. Auf die Einzelheiten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden; es sei auf die schon zitierte Arbeit *Hills* (The Katathermometer usw.) und die

kürzlich im Arch. f. Hyg. **96**. 1925 erschienene Arbeit von *Weiss*[1]) hingewiesen.

Die Abkühlung des Katathermometers hängt wie bei allen Körpern von der spezifischen Wärme und der Masse des Glases und des Alkohols sowie von der Form des Instrumentes ab. Für die kleine Temperaturspanne von 3° kann mit genügender Genauigkeit angenommen werden, daß sie proportional ist der Differenz zwischen der mittleren Temperatur des Instruments und der Umgebungstemperatur sowie der Zeit. Es ist also

$$F = c \cdot (36{,}5 - t) \cdot T\,; \qquad (1)$$

hierin bedeutet t die Umgebungstemperatur und T die Abkühlungszeit in Sekunden; c ist eine Konstante, die abhängig ist von der Oberflächenbeschaffenheit, der Wärme- und Temperaturleitfähigkeit des Materials sowie seiner Strahlungskonstanten. Da sich besonders die letzte Größe mit dem absoluten Wert von t ändert, so ist auch c etwas von diesem Werte abhängig.

Die in 1 Sek. abgegebene Wärmemenge H („Katawert", „Kühlstärke") errechnet sich sehr einfach nach der Formel:

$$H = F : T = c\,(36{,}5 - t)\,. \qquad (2)$$

Wenn es gelingt, c empirisch festzustellen, so kann man F nach Formel (1) erheblich einfacher als nach den oben angegebenen beiden Methoden für jedes Instrument ein für allemal bestimmen. *Hill* und seine Mitarbeiter haben für c die Zahl 0,27 angegeben. Die Bestimmung von F geschieht einfach in der Weise, daß man das zu eichende Katathermometer auf etwa 39—40° erwärmt, es dann in einen Kasten von solchen Abmessungen bringt, daß die Lufttemperatur im Kasten durch die vom Katathermometer abgegebene Wärmemenge nicht wesentlich erhöht wird, und nun durch ein Fenster im Kasten die Zeit beobachtet, welche der obere Meniscus des Alkoholfadens gebraucht, um von der Marke 38 bis auf 35 zu sinken. Außerdem muß selbstverständlich die Lufttemperatur im Kasten durch ein Thermometer bestimmt werden. Auf

---

[1]) Herr Dipl.-Ing. Dr. *Paul Weiss*, der auf Anregung von Herrn Prof. *von Gonzenbach*, Zürich, Untersuchungen über die hygienischen Grundlagen der Lüftungstechnik in der Versuchsanstalt für Heizung und Lüftung der Technischen Hochschule zu Charlottenburg ausführte, wandte sich an Herrn Geh.-Rat *Hahn* mit der Bitte, ihn bei den physiologischen Fragen zu unterstützen. Da von uns schon lange einschlägige Versuche geplant waren, so begrüßte Herr Geh.-Rat *Hahn* die Zusammenarbeit mit einem technischen Fachmann als eine willkommene Gelegenheit, Versuche unter Bedingungen auszuführen, wie sie ein hygienisches Institut allein nur schwer herstellen kann. Naturgemäß hat Herr Dr. *Weiss* bei der Auswertung der Versuche mehr die technische Seite hervorgehoben, während wir die physiologisch-hygienischen Fragen in den Vordergrund rückten.

diese Weise sind dann alle Faktoren der rechten Seite der Gleichung (1) bekannt, so daß die linke ohne weiteres bestimmbar ist. Die Zahl 0,27 ist naturgemäß nur angenähert richtig, vor allem deshalb, weil der Einfluß der Strahlung von Fall zu Fall wechselt und die Herstellung ganz gleichartiger Instrumente unmöglich ist. Außerdem hängt die Abkühlungszeit in deutlich merkbarer Weise von der Erwärmungsart des Katathermometers ab. Erwärmt man nämlich das kalte Instrument in sehr heißem Wasser, so nimmt der Alkohol sehr schnell die Temperatur von etwa 40° an und steigt in das obere Reservoir auf. Der Stiel des Instruments bleibt aber auf einer niederen Temperatur, so daß bei der Abkühlung nicht die ganze im unteren Alkoholreservoir aufgespeicherte Wärme an die Luft abgegeben wird, sondern z. T. noch zur Erwärmung des Stiels dient. Taucht man dagegen das Instrument in Wasser, das nur wenig über 40° warm ist, so erfolgt die Erwärmung langsamer, und das ganze Instrument nimmt eine gleichmäßige Temperatur an. Beim Abkühlen wird dann naturgemäß alle Wärme an die Luft abgegeben. Im ersten Fall wird F etwas zu klein bestimmt. Nach unseren Beobachtungen beträgt der Fehler etwa 5—10%.

Derselbe Fehler macht sich natürlich geltend, wenn bei der Verwendung des Instruments nicht ebenfalls für seine gleichmäßige Erwärmung in der ganzen Länge Sorge getragen wird.

Ein theoretischer Einwand gegen das Instrument ist ferner, daß ähnlich wie beim Homöotherm zwischen dem Alkohol und der Außenoberfläche des Instrumentes ein Temperaturgefälle besteht, das allerdings erheblich geringer ist als beim Homöotherm. Zusammen mit den unvermeidlichen subjektiven Beobachtungsfehlern schätzen *Hills* Mitarbeiter neuerdings den Fehler des Instrumentes auf 20%! Aus einer Reihe von 20 Einzelbeobachtungen mit dem trockenen Katathermometer in ruhender Luft berechneten wir eine durchschnittliche Abweichung von 7,7%, und zwar waren die beobachteten Werte fast immer höher als die errechneten, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß im Beobachtungsraum doch nicht vollkommen ruhende Luft war. Unter diesen Umständen ist es klar, daß, wie auch englische Autoren hervorheben, schon die erste Dezimale keine Sicherheit mehr bietet. Die Bedeutung dieser Tatsache wird später bei Besprechung unserer Protokolle noch einmal besonders beleuchtet werden.

Da bei der Eichung in ruhender Luft der Einfluß der Strahlung sich sehr stark bemerkbar macht, schlägt *Weiss* vor, die Eichung bei einer Windgeschwindigkeit von 0,8 m-Sek. nach der Formel (3) (s. u.) vorzunehmen. Bei bewegter Luft tritt nämlich der auf die Strahlung entfallende Teil des Wärmeverlustes gegenüber dem Verluste durch Leitung stark zurück. Diese Art der Eichung ist aber erheblich umständlicher.

Wir möchten noch darauf hinweisen, daß es vielleicht zweckmäßiger wäre, die Abkühlung nicht über den Temperaturbereich 38 bis 35° gehen zu lassen, sondern dafür niedrigere Wärmegrade zu wählen; denn es soll doch die Wärmemenge bestimmt werden, die von einer Fläche abgegeben wird, deren Temperatur der Oberfläche des menschlichen Körpers gleich ist. In den meisten Fällen muß aber als Oberfläche des menschlichen Körpers die Bekleidung angesehen werden, und diese hat eine erheblich niedrigere Temperatur als 36,5°.

Für die Bestimmung der Wärmeabgabe von trockenen Flächen in ruhender Luft wäre übrigens die Benutzung eines Katathermometers gar nicht notwendig; denn sie läßt sich ohne weiteres nach der Formel $H = c\,(36{,}5 - t)$ errechnen, soweit aus der Abkühlung eines Thermometers überhaupt auf die Abkühlung von anderen Körpern geschlossen werden kann. Der Vorzug des Instruments besteht vielmehr darin, daß auch der Einfluß der Windgeschwindigkeit und beim feuchten Instrument der der Feuchtigkeit mitgemessen wird.

Für die Bewegung der umgebenden Luft ist das Instrument äußerst empfindlich, so daß es als Anemometer ausgezeichnete Dienste leisten kann, da es bei kleinen Luftgeschwindigkeiten an Genauigkeit die sonst gebräuchlichen Anemometer weit übertrifft und nach den Untersuchungen von *Weiss* die auf Grund von Katathermometerbeobachtungen errechneten Geschwindigkeiten sehr gut mit der Wirklichkeit übereinstimmen. *Weiss* legt seinen Beobachtungen die Formel

$$F = \left(0{,}14 + 0{,}45\sqrt{v}\right)(36{,}5 - t)\,T \qquad (3)$$

zugrunde, deren Konstanten allerdings nicht unerheblich von den *Hill*schen abweichen. Zur Begründung dieser Abweichung muß auf die *Weiss*sche Originalarbeit verwiesen werden.

Bei der Bestimmung des Einflusses der durch Verdunstung hervorgebrachten Wärmeabgabe mittels des Katathermometers ist zu bedenken, daß der Fehler des Instruments dabei erheblich anwächst, da das Temperaturgefälle zwischen Alkohol und dem feuchten Strumpf sehr vergrößert wird.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß alle Formeln nur für einen vom normalen nicht stark abweichenden Barometerstand gelten.

Trotzdem das Katathermometer also eine nicht ganz unbeträchtliche Menge von Fehlern in sich birgt, könnte es doch seiner leichten Handlichkeit wegen und im Hinblick auf den Vorteil, daß es für die abkühlende Wirkung sämtlicher thermischer Faktoren einen angenähert richtigen Ausdruck gibt, zur Verwendung bei hygienischen Untersuchungen geeignet sein. Wir haben daher Versuche darüber angestellt,

ob sich vielleicht Gesetzmäßigkeiten zwischen den mit dem Katathermometer gewonnenen Werten und dem Verhalten des menschlichen Körpers feststellen lassen.

I. Beziehung zwischen Stirntemperatur und trockenem Katawert.

a) Bei ruhender Luft und mittlerer Feuchtigkeit.

Wenn die Untersuchungen mit dem Katathermometer namentlich in Arbeitsbetrieben einen Wert haben sollen, so müssen sie einen Schluß auf die normalen Funktionen des menschlichen Organismus gestatten, soweit sie durch die meteorologischen Verhältnisse der Umgebung beeinflußt werden können, oder — anders ausgedrückt — die Katawerte müssen mit solchen objektiv feststellbaren körperlichen Symptomen oder subjektiven Empfindungen übereinstimmen, die nach den bisherigen Erfahrungen durch die meteorologischen Verhältnisse der Außenwelt stark beeinflußt werden und dabei gleichzeitig in hohem Grade kennzeichnend für den funktionellen Zustand unseres Organismus sind. Der Bereich der hier in Betracht kommenden subjektiven Empfindungen ist aus den Erfahrungen des täglichen Lebens und den früheren Versuchen über die Einwirkung der Wärmestauung usw. bekannt und ein verhältnismäßig eng begrenzter: er durchläuft die ganze Skala der Kälte- und Wärmeempfindungen, wie sie durch Vermittlung des nervösen Hautapparates dem Zentralnervensystem zugeführt werden und dort Lust- und Unlustgefühle verschiedener Tönung hervorrufen können. Zur objektiven Feststellung der Wirkung meteorologischer Faktoren haben schon früher *Reichenbach* und *Heymann* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 57. 1907) die Stirntemperatur benutzt, vornehmlich weil sie auf thermoelektrischem Wege genau feststellbar ist und weil sie nach ihren Versuchen in dem Temperaturintervall von 15—25° etwa mit den subjektiven Empfindungen parallel geht. Damit ist aber durchaus nicht gesagt, daß nun 1. die Stirntemperatur den Gesamtzustand der hier in Betracht kommenden, durch meteorologische Verhältnisse beeinflußbaren körperlichen Funktionen kennzeichnet, 2. daß der Parallelismus zwischen subjektiven Empfindungen und objektiven Feststellungen innerhalb der bezeichneten Temperaturgrenzen auch dann bestehen bleibt, wenn Feuchtigkeit und Windbewegung sich ändern, und 3. daß der Stirntemperaturmessung als einer objektiven Feststellung etwa unter allen Umständen vor den subjektiven Empfindungen der Vorzug gegeben werden muß.

In Fortführung der früher von *Reichenbach* und *Heymann* angestellten Versuche gingen wir zunächst darauf aus, Stirntemperatur und trockenen Katawert in ruhender Luft und bei mittlerer Feuchtigkeit miteinander zu vergleichen. Unter diesen Verhältnissen ist der

Tabelle 1. *Versuche in ruhender Luft bei verschiedener Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit.* Versuchsperson Heymann.

Tag des Versuchs	Lufttemperatur	Luftfeuchtigkeit absol.	Luftfeuchtigkeit relat. %	Katawerte trocken	Katawerte feucht	Stirntemperatur	Befinden
1	2	3	4	5	6	7	8
14. XI.	11,6	7,6	75			29,6	
31. III.	12,3	6,6	59	7,0	16,9	29,5	
18. III.	12,7	6,0	53	6,7	17,1	28,9	kühl
7. IV.	13,2	5,2	46	6,6	17,2	29,5	
19. III.	13,2	8,9	79			29,0	etwas kühl
19. III.	13,4	9,7	83	6,7	18,5	29,5	ganz gut
31. III.	13,5	9,3	83	6,6	16,7	29,8	kalte Hände und Füße
19. III.	13,7	11,4	98	6,0	14,7	28,6	ganz gut (10 Min. vorher 29°; 12 Min. nachher 29°)
24. III.	14,0	6,1	51	6,5	13,0	30,5	etwas kühl
29. I.	14,7	6,5	55	6,4	18,1	30,7	normal
9. V.	16,2		49	5,9	16,3	30,3	normal
7. IV.	16,8	6,2	45	5,1	16,7	30,6	
26. X.	16,9	9,0	59			31,3	
24. III.	17,0		100	5,7	14,0	32,2	etw. kühl, leicht. Kopfdruck
1. IV.	17,2	6,0	41	5,0	16,0	31,7	normal
26. X.	17,5	9,3	64			31,4	
20. X.	17,8	11,2	69	5,2		31,8	
29. I.	17,8	15,2	100	5,5	14,8	31,4	etwas Kopfdruck
20. III.	17,9	7,3	46	5,1	15,8	30,9	normal
7. V.	18,2	9,7	61			31,4	
7. V.	18,6		54	5,1	14,9	30,8	
27. XI.	18,6	4,2	25			32,0	
30. X.	18,8	8,6	52	5,1	16,5	31,8	
24. X.	18,8	10,2	63			32,0	
7. V.	19,2	10,6	62	4,7	14,5	31,8	
30. X.	19,4			5,1		31,7	
1. IV.	19,6	14,7	84	4,5	12,5	31,6	leicht. Unbehagen (Kopfdr.)
21. III.	19,8	12,6	72	4,5	12,9	31,7	normal
21. III.	19,8	15,4	88	4,4	11,2	32,0	Befinden gut
8. V.	19,8	15,2	89	4,7	14,3	31,8	
8. V.	20,1	16,4	94	4,7		32,1	
2. II.	20,4		64	4,7	14,5	32,6	Befinden ganz gut
8. IV.	20,8		44	4,1	14,5	32,2	etwas zu warm
7. IV.	20,9	8,3	47	4,0	14,0	32,4	
2. II.	21,4		100	4,3	11,5	32,7	ziemlich gut
12. XII.	21,8	7,5	39	3,9		33,1	
28. XII.	24,0	21,6	94	4,3	14,0	32,5	
4. IV.	24,8		44	3,5	12,4	33,4	etwas zu warm
7. I.	25,0	9,4	41	3,2	14,0	33,5	
28. XII.	25,1	21,1	89	3,7	12,8	33,6	
4. IV.	25,5	12,7	51	3,1	12,1	34,2	unangenehm warm
4. I.	25,6	24,4	100	4,0		33,8	
4. IV.	26,0	19,4	78			34,4	
4. IX.	26,4		78	2,7	8,5	34,6	sehr heiß, Kopfdruck
2. XI.	26,6	12,9	50	3,2		34,5	
4. IV.	26,7	21,6	83	2,8	8,5	34,6	
9. XI.	27,0	10,9	41	2,6		35,0	sehr schwül

Katawert lediglich von der Temperatur abhängig, da Feuchtigkeit und Luftdruck eine nicht ins Gewicht fallende Rolle spielen. Im Grunde sind diese Versuche nichts anderes als eine nur mit einem anderen Beobachtungsinstrument für die Lufttemperatur angestellte Wiederholung der von *Reichenbach* und *Heymann* früher ausgeführten. Auch die Methodik der Versuche war im wesentlichen die gleiche. Die Untersuchungen wurden teils im hiesigen Hygienischen Institut, teils in der Versuchsanstalt für Heizung und Lüftung der Technischen Hochschule zu Charlottenburg durchgeführt. Für die liebenswürdige Erlaubnis, dort zu arbeiten, sind wir dem stellvertretenden Direktor der Versuchsanstalt, Herrn Dipl.-Ing. Dr. *Wierz*, zu großem Danke verpflichtet. Wie früher, wurden zur Messung der Stirntemperatur Thermoelemente aus Eisen-Konstantan benutzt und, soweit die Versuche im Hygienischen Institut vorgenommen wurden, ihre elektromotorische Kraft an einem Spiegelgalvanometer gemessen. In der Technischen Hochschule benutzten wir statt dessen die Kompensationsschaltung von *Grote-Lindeck* (Einzelheiten s. bei *Weiss* a. a. O.). Die Versuchspersonen — die beiden Verfasser dieser Arbeit und ein Institutsassistent, Herr Dr. *Nuck*, bei einigen Versuchen auch Herr Dr. *Weiss* — trugen ihre gewöhnliche Kleidung und saßen ruhig auf einem Stuhle oder standen mit dem Gesicht dem Windstrom zugerichtet. Die Lötstelle des Thermoelementes wurde von der Versuchsperson selbst unter Zuhilfenahme eines Spiegels immer an derselben Stelle über der Nasenwurzel auf die Stirn aufgesetzt. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen sind in den Tab. 1, 2 und 3 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Versuche in ruhender Luft bei verschiedener Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit.

Versuchsperson Petersen.

Tag des Versuches	Luft-temperatur	Luftfeuchtigkeit		Katawerte		Stirn-temperatur	Befinden
		absol.	relat. %	trocken	feucht		
1	2	3	4	5	6	7	8
24. XI.	10,2			8,4		28,6	—
14. XI.	11,6	7,6	75	7,7		29,7	—
26. XI.	16,3	4,1	27	6,5		31,7	—
25. X.	16,8	9,9	69			32,2	—
14. XI.	17,4			5,7		32,4	—
27. XI.	17,5	4,7	29			32,2	—
27. X.	18,0	10,7	66			32,5	—
31. X.	18,2	9,3	58	5,1		32,5	—
24. XI.	18,6			5,2		32,5	—
24. XI.	22,5			4,8		34,5	—
8. XI.	23,6	9,2	41	3,3		34,8	—
6. XI.	23,8			3,7		35,0	—
6. XI.	24,2	18,0	81	3,4		35,5	—

Tabelle 3.

Versuche in ruhender Luft bei verschiedener Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit.
Versuchsperson Nuck.

Tag des Versuches	Lufttemperatur	Luftfeuchtigkeit absol.	Luftfeuchtigkeit relativ %	Katawerte trocken	Katawerte feucht	Stirntemperatur	Befinden
1	2	3	4	5	6	7	8
31. III.	13,0	6,8	57	7,4	16,9	29,9	normal
7. IV.	13,2	5,2	46	6,6	17,2	29,5	etwas kühl
31. III.	13,6	9,2	74	6,6	16,7	30,1	kalt
25. III.	16,1	9,5	70	6,5	14,5	31,9	Befinden gut
7. IV.	16,8	6,2	45	5,1	16,7	31,4	
26. III.	16,9	12,3	83	5,3	14,9	32,0	Befinden gut
24. III.	17,6	10,4	66	4,8	15,0	32,6	Befinden gut
8. V.	18,2	9,7	61			31,0	Befinden gut
1. IV.	19,0	8,7	55			31,7	Befinden normal
8. V.	19,8	15,2	89	4,7	14,3	32,0	Befinden gut
1. IV.	20,0	14,7	84	4,7	13,1	32,0	leichtes Unbehagen (Kopfdruck)
7. V.	20,1	16,4	94	4,7		32,5	
7. V.	20,2	10,6	62	4,7	14,5	32,2	
8. IV.	20,2	8,3	47	4,0	14,0	32,5	etwas zu warm
27. III.	21,0	10,6	56	4,2	13,3	34,0	warm
27. III.	21,6	17,2	90	4,0	11,8	33,6	warm, beginnende Schweißbildung
27. III.	22,0	18,0	92	3,9	11,8	34,1	leichte Schweißbildung
4. IV.	25,5	12,7	51			33,6	Eingenommenheit des Kopfes
4. IV.	26,8	20,3	78	2,8	8,5	34,4	sehr heiß, Kopfdruck, Schweiß

Zunächst haben wir die Beziehung zwischen Lufttemperatur und Stirntemperatur nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Die auf diese Weise errechneten Zahlen sind in Abb. 2 in den Kurven *H H* für die Versuchsperson H., in den Kurven *P P* für die Versuchsperson P. dargestellt. Wie der Augenschein zeigt, sind bei der Versuchsperson P die Abweichungen der wirklich gemessenen Punkte von den errechneten außerordentlich gering; sie betragen im höchsten Falle 0,3°. Bei der Versuchsperson H. sind einzelne Abweichungen etwas größer. Aber auch hier weichen von 47 Versuchen nur 8 um wenig mehr als $^1/_2$° von den errechneten Werten ab, und unter diesen sind zwei unter so extremen Feuchtigkeitsverhältnissen gewonnen, daß sich hier offenbar starke physiologische Einflüsse geltend machten. Diese Punkte sind in der Kurve durch ⊙ bezeichnet. Bei den übrigen 6 sind wir allerdings nicht in der Lage, für die Abweichungen eine Erklärung zu geben.

Diese Untersuchungen haben wiederum die früheren Ergebnisse von *Reichenbach* und *Heymann* bestätigt, welche zeigten, daß zwischen Luft- und Stirntemperatur eine lineare Beziehung besteht, die sich durch die Formel der graden Linie $S = a + b \cdot L$ ausdrücken läßt, worin S die Stirntemperatur und L die Lufttemperatur bedeuten, während a und b 2 Konstanten sind. In unserem Falle betrugen die Konstanten für die Versuchsperson H. $a = 24{,}8$, $b = 0{,}36$ und für die Versuchsperson P. $a = 24{,}3$ und $b = 0{,}45$. Bemerkenswert ist dabei, daß für die Versuchsperson H. sich im Laufe von 20 Jahren die Konstanten der Gleichung etwas geändert haben; sie betrugen früher $a = 25{,}83$ und $b = 0{,}302$.

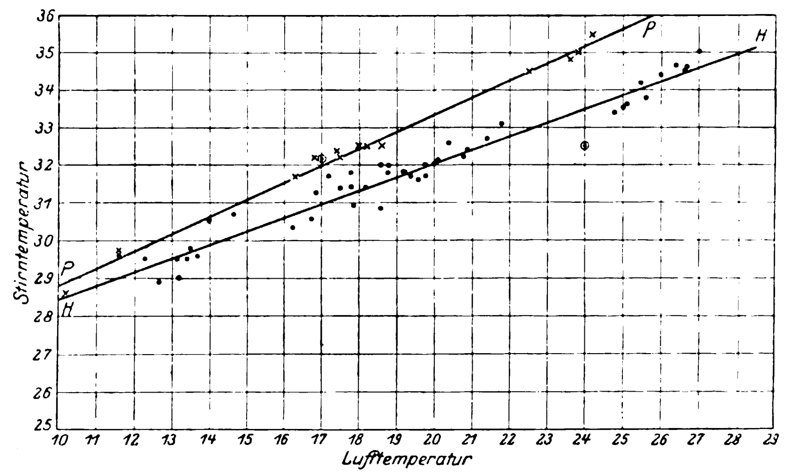


Abb. 2. Beziehungen zwischen Stirntemperatur und Lufttemperatur.

Besteht nun eine solche einfache lineare Beziehung auch zwischen den Katawerten und den Stirntemperaturen? Zur Prüfung dieser Frage haben wir aus den Lufttemperaturen der Tab. 1 und 2 die zugehörigen trockenen *Katawerte* berechnet und in der Abb. 3 zu den jeweiligen Stirntemperaturen in Beziehung gesetzt, und zwar sind wir so vorgegangen, daß wir auf die Abszissenachse an Stelle der Lufttemperatur einfach den dazu gehörigen, nach Formel (2) *berechneten* Katawert eingezeichnet und dann die wirklich *beobachteten* Stirntemperaturen unter Beziehung auf die gleichzeitig *beobachteten* Katawerte eingetragen haben. Jetzt zeigen sich besonders bei der Versuchsperson P. z. T. recht erhebliche Abweichungen der wirklich gefundenen Werte von den errechneten, wenn auch hier die Korrelation unverkennbar ist. Diese im Vergleich zu Abb. 2 viel stärkeren Abweichungen erklären sich aus den erheblich höheren Fehlerquellen, denen das Katathermometer im Vergleich zum einfachen, zur Luftmessung benützten Thermo-

meter ausgesetzt ist. Trägt man nämlich die scheinbar so stark abweichende Stirntemperatur nicht bei dem *beobachteten* Katawerte ein, sondern bei demjenigen Katawerte, den man aus der Lufttemperatur nach der Formel (2) berechnen kann, so ergeben sich diejenigen Punkte, die in der Abb. 3 durch ? markiert sind, und es ist ganz deutlich, daß dann die Beziehungen außerordentlich gut stimmen. Diese Divergenz erklärt sich am einfachsten aus der Annahme, daß bei den Versuchen, die so starke Abweichungen ergaben, im Raume keine völlige Luftruhe herrschte. Wie später gezeigt werden wird, wirken Luftströmungen von wenigen cm/Sek. Geschwindigkeit auf das Katathermometer schon sehr stark ein, während sie noch völlig unwahrnehmbar sind und auch die Stirntemperatur kaum beeinflussen.

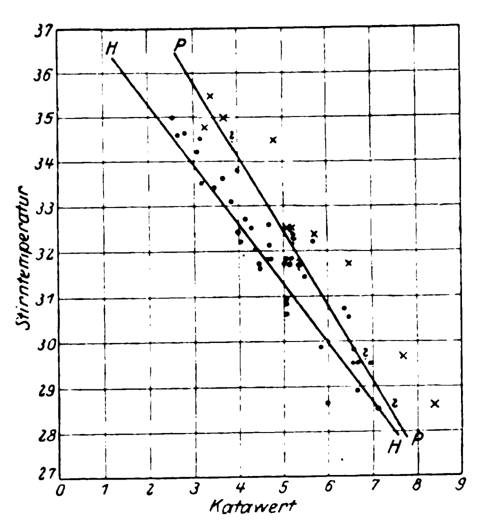


Abb. 3. Beziehungen zwischen Stirntemperatur und Katawert.

Es ist also unzweifelhaft, daß in wirklich ruhender Luft und bei einwandsfreier Verwendung des Katathermometers eine einfache lineare Beziehung auch zwischen Katawert und Stirntemperatur besteht, ein Ergebnis, das allerdings im Grunde aus den Ergebnissen von *Reichenbach* und *Heymann* schon theoretisch abzuleiten gewesen wäre.

b) Bei bewegter Luft und mittlerer Feuchtigkeit.

In zweiter Linie haben wir untersucht, ob auch zwischen den trockenen Katawerten in bewegter Luft, also zwischen dem kombinierten Einfluß von Lufttemperatur und Windbewegung einerseits und der Stirntemperatur andererseits ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht.

Die Versuche wurden, soweit es sich um höhere Luftgeschwindigkeiten handelte, in der Versuchsanstalt für Heizung und Lüftung angestellt. Dieselbe besitzt eine großartige stationäre Versuchsanlage, mit der in einem Rohr von 80 cm Durchmesser Windgeschwindigkeiten von 1—18 m/Sek. bei gleichzeitiger Regulierung der Temperaturverhältnisse erzielt werden können. Die Anlage enthält vier eingebaute, dampfgeheizte Luftröhrenkessel zur Erwärmung der aus einer Filterkammer angesaugten Luft. Der Querschnitt der Rohrbündel kann durch Schieber nach Bedürfnis teilweise oder völlig freigelegt werden. Zur Erzielung

einer gleichmäßigen Luftbewegung sind in der Rohrleitung Gleichrichtungsröhren und Messingnetze eingebaut.

Soweit Versuche mit Geschwindigkeiten von weniger als 1 m/Sek. angestellt wurden, fanden sie im Hygienischen Institut in einem 8 cbm großen Glaskasten statt, dessen Luft durch einen in ein Röhrensystem eingebauten Ventilator, den wir dem Entgegenkommen der *Deutschen Luftfiltergesellschaft* verdanken, in Zirkulation versetzt wurde. Die

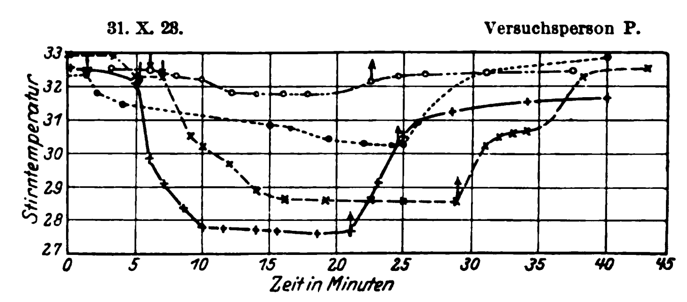


Abb. 4. Verhalten der Stirntemperatur im Wind von verschiedener Geschwindigkeit.
- - - - V = 0,4 m/Sek. t = 19,6 H = 7,7 · — · — V = 0,8 m/Sek. t = 20 H = 9,5
— — — V = 1,9 m/Sek. t = 19,5 H = 14 ——— V = 8,4 m/Sek. t = 19,3 H = 18,2
↓ Einsetzen des Windes, ↑ Aufhören des Windes.

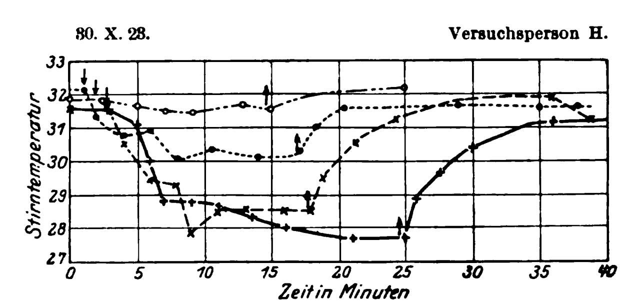


Abb. 5. Verhalten der Stirntemperatur in Wind von verschiedener Geschwindigkeit.
— · · — V = 0,2 m/Sek. t = 20° H = 6,3. · · · · · · V = 0,7 m/Sek. t = 20° H = 9,0.
— — — V = 2,0 m/Sek. t = 19,6° H = 14,3. ——— V = 8,4 m/Sek. t = 19,6° H = 18.
↓ Einsetzen des Windes, ↑ Aufhören des Windes.

Luft wurde am Boden des Kastens abgesaugt und durch eine 0,5 qm große quadratische Öffnung wieder eingeblasen. Dabei waren auch hier Einrichtungen derart getroffen, daß die Geschwindigkeit über den ganzen Querschnitt möglichst gleichmäßig verteilt wurde.

Die einzelnen Beobachtungen wurden folgendermaßen durchgeführt: Vor Beginn des Versuchs ruhte die Versuchsperson unter Windschutz ca. 20 Min. War in dieser Zeit eine konstante Stirntemperatur festgestellt, so begab sich bei den Versuchen in der Technischen Hochschule die Versuchsperson in den Wind, dessen Temperatur und Geschwindig-

keit vorher gemessen wurde. Bei den Glaskastenversuchen im Hygienischen Institut wurde, nachdem konstante Stirntemperatur eingetreten war, der Ventilator angestellt. Nun wurde in rascher Aufeinanderfolge (alle 2—3 Min.) die Messung der Stirntemperatur wiederholt, und zwar so lange, bis mindestens zwei Messungen nur um ein Geringes voneinander abwichen, bzw. ganz übereinstimmten. Meist war dies nach 20 Min. der Fall. Inzwischen wurde je eine Messung mit dem trocknen (und dem feuchten) Katathermometer von der Versuchsperson angestellt. Zur Kontrolle der Luftgeschwindigkeit wurden außerdem bei manchen Versuchen in der Technischen Hochschule Messungen mit elektrisch auslösbaren Anemometern, die neben dem Katathermometer angebracht waren, gemacht.

Von Zeit zu Zeit wurden Angaben der dem Winde ausgesetzten Versuchsperson über ihr subjektives Empfinden notiert. Nach Eintritt konstanter Stirntemperatur wurde der Ventilator abgestellt bzw. trat

Tabelle 4. *Versuche in bewegter Luft bei verschiedener Lufttemperatur und mittlerer Luftfeuchtigkeit.*

Versuchsperson H.

Lufttemperatur	Luftbewegung	Katawert trocken	Stirntemperatur	Bemerkungen
19,0	3,10	17,8	27,1	
19,6	3,40	18,0	27,8	kalt
19,6	1,84	13,8	28,1	Frostgefühl
20,0	3,00	15,6	28,1	
16,6	1,20	13,6	28,5	kühl, Wind ungleichmäßig
19,6	2,00	14,4	28,5	Frösteln
20,8	3,24	16,4	28,7	etwas kühl
18,9	1,40	12,9	29,2	
19,6	1,10	11,2	29,4	Frösteln
24,6	4,60	14,8	30,0	thermisch angenehm
20,0	0,65	9,0	30,2	ganz angenehm
21,1	1,40	11,2	30,5	nicht unangenehm
21,3	0,76	8,6	31,5	gut
20,0	0,20	6,3	31,7	
25,2	1,90	9,2	31,8	angenehme Brise
26,5	5,00	12,6	31,8	Wind unangenehm
24,9	0,72	8,4	32,1	sehr angenehm
26,0	0,35	4,6	32,4	keine Erleichterung
21,4	0,20	5,4	32,4	ganz normal
26,4	0,80	6,0	32,7	Befinden gut
26,0	0,66	7,6	32,7	angenehm
26,8	2,25	8,5	33,0	frisch
27,4	1,50	6,8	33,5	ganz gut
26,6	0,45	4,7	34,3	noch drückend
26,6	0,23	4,0	34,8	schwül

die Versuchsperson wieder in den Windschutz. Hier wurden nochmals solange Stirntemperaturmessungen vorgenommen, bis die ursprüngliche Stirntemperatur wieder erreicht war. Inzwischen wurde der Ventilator auf eine höhere Tourenzahl eingestellt und im veränderten Geschwindigkeitsfeld Temperatur-, Anemometer- und Katamessungen gemacht. Darauf begann ein neuer Versuch in der oben geschilderten Weise. Ein Bild von dem Verlauf einer solchen Versuchsserie geben die Abb. 4 und 5. Die Kurven zeigen, daß beim Einsetzen des Windes die Hauttemperatur erst schnell, dann langsamer abstürzt, um nach 10 bis 20 Min. eine Art von Beharrungszustand zu erreichen, in welchem die

Tabelle 5.

Versuche in bewegter Luft bei verschiedener Lufttemperatur und mittlerer Luftfeuchtigkeit.

Versuchsperson P.

Lufttemperatur	Luftbewegung	Katawert trock.	Stirntemperatur	Bemerkungen
11,7	2,20	21,3	24,0	recht kühl
16,8	2,90	19,6	26,6	sehr kalt
18,7	2,50	16,5	27,0	kühl
18,2	3,20	18,9	27,5	kalt
19,3	3,30	17,9	27,7	
18,6	3,10	18,2	27,7	sehr kühl
13,5	0,59	11,9	28,1	leicht kühl
17,4	1,30	13,6	28,2	unangenehm kalt
16,6	1,20	13,6	28,5	mäßiges Kältegefühl
22,4	4,40	16,5	28,5	
19,5	1,90	14,0	28,6	Beine kühl
18,1	1,40	13,5	28,6	
18,7	1,77	14,2	28,7	erhebliches Frostgefühl
18,8	1,66	13,8	29,0	noch kühler
18,8	1,40	12,9	29,1	kühl
14,2	0,37	9,9	29,4	
20,0	0,78	9,5	30,3	
23,6	4,60	15,6	30,2	ganz angenehm
18,5	0,62	9,6	30,3	ganz leicht kühl
18,6	1,60	13,8	30,4	etwas kühl
15,6	0,38	9,2	31,1	kalte Füße
23,2	1,37	9,5	31,3	Befinden gut
18,6	0,30	7,4	31,3	indifferent
25,4	3,24	11,1	31,8	erfrischend
23,6	2,00	10,8	32,2	frisch
18,2	0,15	6,3	32,2	indifferent
19,6	0,41	7,7	32,2	
23,8	1,00	8,2	33,1	
24,2	0,56	6,3	33,3	drückend
22,9	0,24	5,2	33,9	erfrischende Wirkung
22,8	0,36	6,2	33,9	angenehm erfrischend
27,4	1,10	6,2	34,1	noch etwas drückend
25,2	0,32	4,7	34,8	drückend

Haut blaß aussieht. Die Tiefe der Minimaltemperatur richtet sich nach der Windgeschwindigkeit. Nach Aussetzen des Windes erhebt sich in gleicher Weise die Hauttemperatur in etwa 10—20 Min. wieder bis zur ursprünglichen Höhe, manchmal auch etwas darüber hinaus, wobei eine stärkere Rötung der Haut auftritt.

Die Protokolle dieser Versuche sind in der erwähnten Arbeit von *Weiss* ausführlich mitgeteilt. Hier sollen nur die Endwerte in Form von 2 Tabellen (4 u. 5) und daraus von *Weiss* entworfenen Diagrammen (Abb. 6 u. 7) mitgeteilt werden.

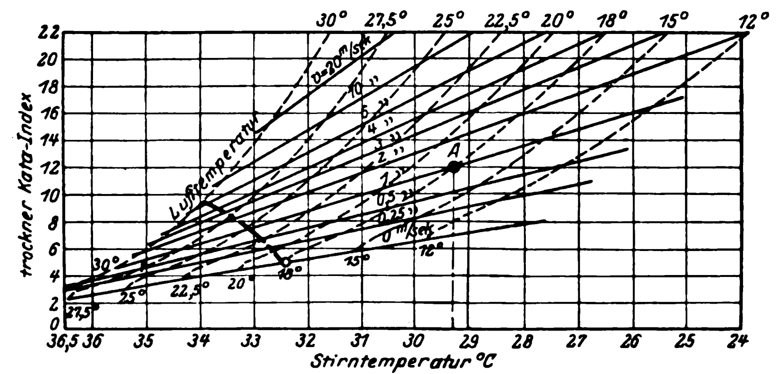


Abb. 6. Beziehung von Stirntemperatur und trockenem Katawert zu Lufttemperatur und -feuchtigkeit. Versuchsperson P.

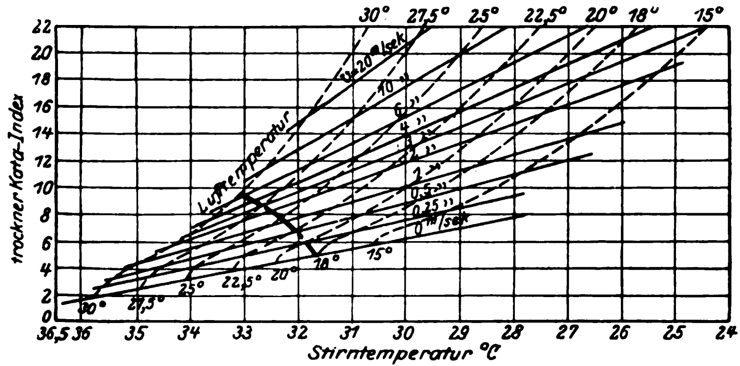


Abb. 7. Beziehung von Stirntemperatur und trockenem Katawert zu Lufttemperatur und -feuchtigkeit. Versuchsperson H.

Die Diagramme sind folgendermaßen zu lesen: auf der Ordinatenachse sind die Werte des trocknen Katathermometers und auf der Abszissenachse die der Stirntemperatur aufgetragen. Die schrägverlaufenden Graden bezeichnen die Luftgeschwindigkeit, die gebogenen Linien die Lufttemperatur. Man ersieht aus dieser Darstellung, daß einer bestimmten Lufttemperatur und Luftgeschwindigkeit eine bestimmte

Stirntemperatur und ein bestimmter Katawert entspricht. Einer Lufttemperatur von 18° und einer gleichzeitigen Luftgeschwindigkeit von 1 m/Sek. entspricht z. B. ein Katawert von 12 und bei der Versuchsperson P. eine Stirntemperatur von 29,3° (Punkt A, Abb. 6).

Mit Hilfe dieser Diagramme konnte annähernd die Stirntemperatur vorausgesagt werden, welche eine bestimmte Versuchsperson bei bestimmter Temperatur und Luftgeschwindigkeit haben würde. Für verschiedene Personen ist allerdings das Diagramm wiederum verschieden.

c) Verwertung der Beziehungen zwischen trockenem Katawert und Stirntemperatur.

Es fragt sich nun, ob mit dieser Feststellung, daß bei irgendeiner mit dem Katawert zahlenmäßig faßbaren Kombination von Lufttemperatur und Luftbewegung immer auch eine zugeordnete Stirntemperatur mit einiger Zuverlässigkeit auftritt, etwas hygienisch Bedeutungsvolles gewonnen ist. Das wird offenbar dann der Fall sein, wenn einer bestimmten Stirntemperatur auch ein bestimmtes Befinden zugeordnet ist, und wenn ferner bei der gleichen Kombination von Lufttemperatur und Luftbewegung die Stirntemperaturen der verschiedenen Menschen einigermaßen übereinstimmen. Bei ruhender Luft ist dies nun in der Tat in ziemlichem Umfange der Fall. Die Tab. 1 und 3 zeigen, daß von der Versuchsperson H. normales Befinden angegeben wird bei Stirntemperaturen von etwa 30,5—32,5°, entsprechend einer Lufttemperatur von etwa 16—20° und einem Katawert von etwa 6 bis 5, und daß weiterhin bei der Versuchsperson N. die entsprechenden Werte lauten: 30,5—32,0° Stirntemperatur, 16,0—20,0° Lufttemperatur und etwa 6,5—5 Katawert. Ein trockner Katawert von 5—6 kann also bei ruhender Luft und mittlerer Feuchtigkeit wohl als normal angesehen werden, wie das auch *Hill* tut. Es muß freilich darauf hingewiesen werden, daß an den Grenzen der Intervalle die subjektiven Angaben unsicher werden.

Bei unseren Untersuchungen in ruhender Luft konnten wir also die *Hill*sche Annahme im allgemeinen bestätigen, daß der Katawert 5—6 von den meisten Menschen als Normalzustand empfunden wird. Wie steht dies nun in *bewegter* Luft? Wie wir oben betont haben, hängt der Katawert in ruhender Luft lediglich von der Lufttemperatur ab; in bewegter Luft ist dies aber anders. Hier ist der Katawert die Resultante aus Lufttemperatur *und Luftbewegung* und kann eine gewisse Höhe, z. B. 5, bei *verschiedenen* Lufttemperaturen und *entsprechend* verschiedenen Luftgeschwindigkeiten erlangen. Die Annahme liegt nun nahe, daß die verschiedenen Kombinationen der beiden Komponenten auf den Menschen gleichmäßig einwirken, wenn nur die gleiche Resultante, eben der Katawert $H = 5$, sich ergibt. Diese Annahme hat

Hill gemacht. Ob sie wirklich zu Recht besteht, soll im folgenden geprüft werden.

Zunächst haben wir untersucht, wie sich die Stirntemperatur bei dem gleichen Katawert in bewegter Luft verhält. Es zeigt sich nun, daß dem gleichen Katawert bei verschiedener Lufttemperatur oder, was dasselbe ist, bei verschiedener Luftbewegung keineswegs dieselbe Stirntemperatur bei der gleichen Versuchsperson entspricht; vielmehr wirkt der Wind auf das leblose Instrument, das Katathermometer, ganz anders, und zwar viel stärker als auf den lebenden menschlichen Körper ein. Zum Teil liegt das daran, daß die für den Wärmeübergang ausschlaggebenden Konstanten bei dem Katathermometer und dem menschlichen Körper schon infolge des ganz verschiedenen Verhältnisses von Oberfläche zu Inhalt und wegen der ganz abweichenden Gestalt verschieden sind, daß — mit anderen Worten — bei beiden ganz verschiedene physikalische Bedingungen vorliegen; es scheinen aber auch physiologische Momente dabei eine Rolle zu spielen.

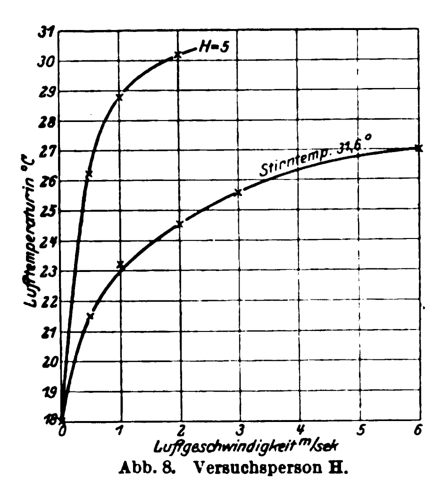


Abb. 8. Versuchsperson H.

Wie groß der Unterschied in der Wirkung des Windes auf das Katathermometer und auf die Stirntemperatur ist, geht aus der Abb. 8 hervor. Hier ist die Kurve eingezeichnet, die der Katawert 5 bei verschiedener Lufttemperatur und -geschwindigkeit beschreibt und ferner für die Versuchsperson H. die Kurve der Stirntemperatur von 31,6°. Während bei 18° und Windstille die beiden Kurvenpunkte zusammenfallen, muß schon bei $^1/_2$ m/Sek. Luftbewegung die Lufttemperatur um 8,2° erhöht werden, um wieder einen Katawert von 5 zu ergeben, während sie nur um 3,5° erhöht zu werden braucht, um dieselbe Stirntemperatur von 31,6° zu bewirken. Nun würde dies praktisch noch kein großer Nachteil sein, wenn nur alle Menschen gleichartig auf Luftströme reagierten. Man könnte dann für jede Lufttemperatur die bestgeeignete Luftgeschwindigkeit oder, was dasselbe ist, den geeignetsten Katawert empirisch feststellen. Es würden zwar auch dann einfache Angaben des Katawertes zur Errechnung der Stirntemperatur nutzlos sein und nur Bedeutung gewinnen, wenn gleichzeitig die Temperatur angegeben, wenn also das Katathermometer gewissermaßen nur als Anemometer benützt würde. Immerhin würde dies einen großen Fortschritt bedeuten. *Weiss* hat denn auch diesen Versuch unternom-

men und dabei die bei der Versuchsperson H. gewonnenen Zahlen zugrunde gelegt. Er erhält dann die zugehörigen Werte, die in den Abb. 9 und 10 dargestellt sind. Aber schon ein Versuch, dieselben zugehörigen Werte für die Versuchsperson P. aufzustellen, zeigt, daß allgemeingültige Zahlenpaare auf diesem Wege nicht gefunden werden können.

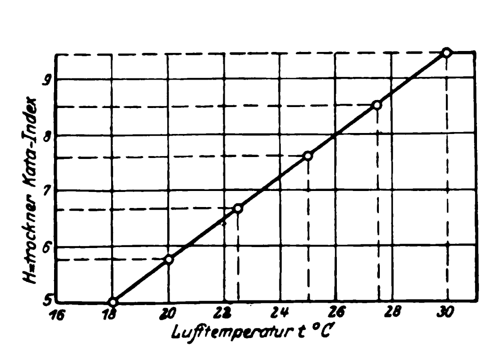


Abb. 9. Die zusammengehörigen Werte für Lufttemperatur und trockenem Kata-Index für die Versuchsperson H.

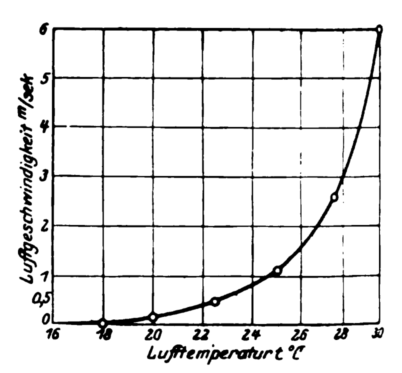


Abb. 10. Die zusammengehörigen Werte für Lufttemperatur und Windgeschwindigkeit für die Versuchsperson H.

Legt man nämlich der Berechnung die Stirntemperatur 32° als normal zugrunde, so ergeben sich aus den *Weiss*schen Diagrammen als zusammengehörige Zahlen für Lufttemperatur (*t*), Luftgeschwindigkeit (*v*) und Katawert (*H*):

	t	*v*	*H*	*t*	*v*	*H*	*t*	*v*	*H*	*t*	*v*	*H*
für H.	18	0,0	5	20	0,3	5,8	22,5	0,5	6,7	25	1,2	7,6
für P.	18	0,15	6	20	0,4	7,0	22,5	1,0	8,8	25	3,0	11,0

Der Wind wirkt also auf die Stirntemperatur verschiedener Personen ganz verschieden ein, und wir müssen daher im Gegensatz zu unserem Mitarbeiter *Weiss* zu dem Schlusse gelangen, daß wir nicht in der Lage sind, für verschiedene Lufttemperaturen eine auf die Stirntemperatur aller Menschen gleichartig wirkende zugehörige Luftgeschwindigkeit anzugeben.

Des weiteren haben wir unser Augenmerk darauf gerichtet, ob ähnlich wie in ruhender Luft auch in der bewegten der gleichen Stirntemperatur die gleiche Empfindung entspricht. Hierüber sind Angaben bei den Versuchspersonen H. und P. erhoben: H. fühlte sich im allgemeinen bei Stirntemperaturen von 30,0—33,5°, P. bei solchen von 30,3—32,2° wohl. Hierbei ist aber zu beachten, daß bei stärkerer Luftgeschwindigkeit das Befinden schon bei solchen Stirntemperaturen als nicht mehr angenehm bezeichnet wird, bei denen unter geringerer Luftgeschwindigkeit noch keinerlei Klagen vorgebracht werden. So gibt z. B. P. bei

18,2° Lufttemperatur und 0,15 m/Sek. Luftgeschwindigkeit das Befinden als indifferent mit 32,2° Stirntemperatur an, während er bei 2 m/Sek. Luftgeschwindigkeit und 23,6° Lufttemperatur die gleiche Stirntemperatur aufwies, aber seine Empfindung trotz der höheren Lufttemperatur als frisch bezeichnete und einmal sogar bei 33,9° Stirntemperatur, die einer Lufttemperatur von 22,9 und einer Luftgeschwindigkeit von 0,24 m/Sek. entsprach, noch eine erfrischende Wirkung verspürte. Bei H. finden sich ähnliche Angaben. Es ergibt sich hieraus, daß in bewegter Luft die Stirntemperatur das Befinden nicht mehr eindeutig charakterisiert.

Es wäre nun noch denkbar, daß bei bewegter Luft der Katawert selbst ein besserer Indicator für das Wohlbefinden des Menschen wäre als die zugehörige Stirntemperatur. Wir haben daher in der nachfolgenden Tab. 6 die Katawerte der Tab. 4 und 5 nach absteigender Größe geordnet und für die Versuchspersonen P. und H. die dabei gemachten Aussagen über ihr Befinden zugeordnet.

Nach dieser Zusammenstellung scheint es nun in der Tat, als ob der Katawert das Befinden der Versuchsperson besser charakterisierte als die Stirntemperatur. Es läßt sich mit Sicherheit entnehmen, daß Werte über 9,5 als kühl, Werte unter 5 als lästig warm empfunden werden. Auffallend ist die mächtige Verbreiterung der Behaglichkeitszone nach oben, und hierin zeigt sich eben der starke Einfluß des Windes, der bei hohen Temperaturen das Befinden günstig beeinflußt, trotzdem er laut Angabe des Katathermometers eine so starke Abkühlung hervorruft, daß sie in ruhender Luft und entsprechend niedrigerer Temperatur sehr unangenehm empfunden werden würde. Besonders beachtenswert aber ist, daß innerhalb des Intervalls von 5—9,5 bei gleichem Katawerte das Empfinden nicht gleichmäßig angegeben wird, wenn die gleiche Kühlstärke durch verschiedene Kombinationen von Lufttemperatur und Luftbewegung hervorgerufen wird. Offenbar löst die Luftbewegung eine verschiedene Empfindung aus, je nachdem, ob die Haut vorher stärker oder weniger stark erwärmt war. Es muß an dieser Stelle auch noch darauf hingewiesen werden, daß die im Versuch angewandten gleichmäßigen Luftströmungen zweifellos andere Wirkungen ausüben als die stetig an- und abschwellenden Windbewegungen in der freien Natur. Immerhin ist durch unsere Versuche für die Heizungs- und Lüftungstechnik schon so viel gewonnen, daß sich für Räume mit mittlerer Feuchtigkeit (Wohnräume, Bureaus, Hörsäle usw.) wenigstens extreme Katawerte ausschließen lassen. Zu einer engeren Abgrenzung freilich bedarf es entschieden noch großer Versuchsreihen mit zahlreichen verschiedenen Individuen und variierten Versuchsbedingungen, bis es möglich sein wird, die günstigsten Kombinationen von Lufttemperatur und Luftbewegung aufzustellen.

Tabelle 6. *Beziehung zwischen Katawert und Empfindung in bewegter Luft.*

Katawert	Lufttemperatur	Luftgeschwindigkeit m/sek	Empfindung und Stirntemperatur	
			Versuchsperson P.	Versuchsperson H.
21,3	11,7	2,2	recht kühl; 24,0	
19,6	16,8	2,9	sehr kalt; 26,6	
18,9	18,2	3,2	kalt; 27,5	
18,2	18,6	3,1	sehr kühl; 27,7	
18,0	19,6	3,4		kalt; 27,8
16,5	18,7	2,5	kühl; 27,0	
16,4	20,8	3,24		etwas kühl; 28,7
14,8	24,6	4,6		thermisch angenehm; 30,0
14,4	19,6	2,0		Frösteln; 28,5
14,2	18,7	1,77	erhebliches Frostgefühl; 28,7	
14,0	19,5	1,9	Beine kühl; 28,6	
13,8	18,6	1,6	etwas kühl; 30,4	
13,8	18,8	1,6	noch kühler; 29,0	
13,8	19,6	1,84		Frostgefühl; 28,1
13,6	16,6	1,2		kühl; 28,5
13,6	16,6	1,2	mäßiges Kältegefühl; 28,5	
13,6	17,4	1,3		unangenehm kalt; 28,2
12,9	18,8	1,4	kühl; 29,1	
12,6	26,5	5,0		Wind unangenehm; 31,8
11,9	13,5	0,59	leicht kühl; 28,1	
11,2	19,6	1,1		Frösteln; 29,4
11,2	21,1	1,4		keine unangenehme Empfindung; 30,5
11,1	25,4	3,24	erfrischend; 31,8	
10,8	23,6	2,0	frisch; 32,2	
9,6	18,5	0,62	ganz leicht kühl; 30,3	
9,5	20,0	0,78	ganz angenehm; 30,3	
9,5	23,2	1,32	Befinden gut; 31,3	
9,2	25,2	1,9		angenehme Brise; 31,8
9,0	20,0	0,65		ganz angenehm: 30,2
8,6	21,3	0,76		gut; 31,5
8,5	26,8	2,25		frisch; 33,0
7,4	18,6	0,3	indifferent; 31,3	
6,8	27,4	1,5		ganz gut; 33,5
6,3	24,2	0,56	drückend; 33,3	
6,3	18,2	0,15	indifferent; 32,2	
6,2	27,4	1,1	noch etwas drückend; 34,1	
6,2	22,8	0,36	angenehm erfrischend; 33,9	
6,0	26,4	0,8		Befinden gut; 32,7
5,4	21,4	0,2		ganz normal; 32,4
5,2	22,9	0,24	erfrischend; 33,9	
4,7	25,2	0,32	drückend; 34,8	
4,7	26,6	0,45		noch drückend 34,3
4,6	26,0	0,35		keine Erleichterung; 32,3
4,0	26,6	0,23		schwül; 34,8

II. Beziehungen zwischen Stirntemperatur und feuchtem Katawert.

Ist es nach den bisherigen Ausführungen schon schwierig, nur für zwei die Entwärmung beeinflussende Komponenten einen Zahlenwert festzustellen, der auf das Befinden des Menschen unter den betreffenden thermischen Bedingungen Schlußfolgerungen gestattet, so erhöhen sich diese Schwierigkeiten noch außerordentlich, wenn als dritte Komponente die Feuchtigkeit hinzutritt. Es liegt auf der Hand, daß der trockene Katawert, der ja von der Luftfeuchtigkeit praktisch unbeeinflußt ist, überhaupt bedeutungslos wird, sobald die Haut fühlbar naß ist, also ein großer Teil der Entwärmung auf dem Wege der Wasserverdunstung bewirkt wird. Wir haben uns daher auch bemüht, durch Versuche die etwa zwischen dem feuchten Katawert und der Stirntemperatur bzw. dem Wohlbefinden des Menschen bestehenden Beziehungen klarzulegen.

Die Versuche wurden im Hygienischen Institut in dem schon erwähnten Glaskasten von 8 cbm Inhalt angestellt. Die Feuchtigkeit konnte durch Einlassen von Dampf aus einem außen stehenden, kleinen Autoklaven auf fast jede beliebige Höhe gebracht werden. Die Temperatur wurde so gewählt, daß für die Wärmeregulierung des menschlichen Körpers die Wasserverdunstung von der Haut eine wesentliche Rolle spielte. Die Lufttemperaturen schwankten dementsprechend von etwa 11—27°, die Feuchtigkeit von 40—100%.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tab. 7a und b zusammengestellt.

Es zeigte sich nun, daß die Stirntemperatur auch bei hoher relativer Feuchtigkeit, wie sie in manchen gewerblichen Betrieben und besonders in Bergwerken vorhanden zu sein pflegt, sich kaum anders verhält als bei niedriger, d. h. es sind auch hier ziemlich enge Beziehungen zwischen Stirntemperatur und *trockenem* Katathermometer vorhanden. Dagegen sind Beziehungen zwischen Stirntemperatur und *feuchtem* Katawert nur in ganz geringem Maße vorhanden, wie ein Vergleich von Spalte 6 mit Spalte 7 der Tab. 1 und 3 zeigt. Ein gewisser Zusammenhang zwischen Stirntemperatur und den Angaben des feuchten Katathermometers ist natürlich vorhanden, da ja auch der feuchte Katawert bis zu einem gewissen Grade ebenso wie die Stirntemperatur von der Lufttemperatur abhängig ist. Während aber die von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft abhängige Verdunstung im feuchten Katawert deutlich in Erscheinung tritt, ist die Stirntemperatur von der Luftfeuchtigkeit solange fast ganz unabhängig, als es nicht zu fühlbarer Hautfeuchtigkeit kommt. Damit hat sich also die Stirntemperatur, die wir bisher gewissermaßen als physiologischen Prüfstein für die Entwärmung des Körpers ansahen, abhängiger von der Lufttemperatur als von der

Tag des Versuchs	Zeit der Beobachtung	Lufttemperatur		Luftfeuchtigkeit		Prött-meter	Katawerte		Stirntemp. Vers.-Pers.		Bemerkungen
		außen	im Kasten	absol.	relat. %		trock.	feucht	H.	N.	
18. III.	11^{45}	10	12,3	4,8	45			14,7			leichte Kühle
	11^{55}					7,8	6,5		28,4		
	12^{05}		12,8	7,0	63		6,5	17,0	28,5		
	12^{15}		13,0	7,7	69		6,4	17,1	28,6		
	12^{25}		13,2		53	8,5			28,9		kühl
19. III.	11^{19}		12,0					15,5			etwas kühl
	11^{24}		12,2			8,8	6,6		28,4		
	11^{40}						6,4	15,4			
	11^{45}		12,5								
	11^{48}		12,9		65	9,0			28,3		etwas kühl
	12^{05}										Zuleitung von Dampf
	12^{17}		13,2		81	9,8			29,0		Befinden unverändert
	12^{21}		13,6					14,7			
	12^{27}		13,6		98	10,4	6,0		28,6		Befinden „ganz gut"
	12^{39}		13,7		88			16,7	29,0		leichter Kopfdruck
	12^{43}						6,2				
	12^{45}		13,5		81	10,5			28,5		
	12^{53}		13,7					17,3	29,5		„ganz gut"
	1^{00}		13,6		83		6,7				
20. III.	1^{30}		18,4	5,9	37	11,0	4,8	14,3	30,8		Befinden ungestört
	1^{45}		18,6				4,7	13,4	30,8		
	1^{55}			6,9	43		4,8	14,8			
	2^{00}		18,4	7,3	46	11,5			30,9		
21. III.	11^{22}										
	11^{26}	18,4	19,9		74	14,5	4,3		31,2		
		18,8						12,1			
	11^{40}		20,0		70						Befinden normal
	11^{45}		20,1		72				31,5		
	11^{51}							12,2			
	11^{57}	17,5				14,6	4,3		31,7		Befinden normal
	12^{10}	18,0	19,9		66				31,8		
											Zuleitung von Dampf
	12^{28}		20,1		88				32,0		Befinden gut
	12^{34}							10,5			
	12^{40}		20,0		78	15,3	4,4		32,3		
			20,0		79						
			20,2		84						Nochmals Zuleitung von Dampf
	1^{10}		20,2		89		4,3	11,6	32,2		etwas Kopfdruck
	1^{17}	17,5	20,4		81	15,5					
	1^{20}								32,0		
24. III.	11^{25}	16,2	17,8		53	10,6	4,7	14,5			Befinden normal
	11^{35}								31,8		
	11^{45}	16,0	18,0		60	12,0	4,5	14,7			
									32,3		
		16,0									
	12^{00}		18,3		64	12,5	4,5	14,1	32,4		
	12^{15}	16,0	18,2		66				32,6		
	12^{25}					12,6	4,5	14,0			

Tag des Versuchs	Zeit der Beobachtung	Lufttemperatur		Luftfeuchtigkeit		Prött-meter	Katawerte		Stirntemp. Vers.-Pers.		Bemerkungen
		außen	imKasten	abs.	relat. %		trock.	feucht	H.	N.	
25. III.	10^{40}	13,2	15,4		58	9,5	5,3				
	10^{50}							16.0		31,2	
	11^{00}	14,0	16,0		64		5,9	16,0			
	11^{05}					10,5				31,7	
	11^{15}						5,5				
	11^{22}		16,0		66		5,5				Befinden normal
	11^{25}							14,1		31,7	
	11^{35}		16,1		69			13,3			
	11^{45}									32,3 (?)	
	11^{50}	14,0	16,0		70	11,4	6,1				
	11^{53}		16,1		70			13,7		31,9	
26. III.	11^{20}	14,5	15,6		80						Zuleitung von Dampf
			16,0		81		5,5				
	11^{30}		15,8		91	12,0		14,3		31,0	
			16,2		88						Neue Dampfzuleitung
	11^{55}		17,3		88	13,0	5,1	13,3			
	12^{00}	15,3								32,0	Befinden gut
	12^{10}		17,7		82	13,3		14,2			
	12^{15}		17,4		83		5,1			32,0	
27. III.	12^{10}	20,5	21,4		48		4,1			34,0	warm
	12^{20}		21,4			14,0		12,8		34,1	
	12^{30}		21,4				4,0	12,6			
	12^{40}									34,0	
	12^{45}		21,8		72						Zuleitung von Dampf
					76						
	1^{00}		21,8		81			11,4		34,3	
	1^{05}	20,5	22,0		83	17,0	3,8				nochmals etwas Dampf
	1^{12}		21,6		90	17,1	3,7			33,6	
	1^{20}		22,1		89			11,3		33,8	beginnendeSchweißbild.
	1^{35}									34,0	leichte Schweißbildung
			22,0								
	1^{50}		22,0			17,5	3,9	11,8		34,0	ebenso
										34,1	
31. III.	11^{30}	8,0									
	11^{35}		10,8		52	6,2				28,1	
									28,3		
	11^{55}	9,5				8,0			29,1	29,1	H. kalte Hände u. Füße
	12^{00}		12,8		57						
									29,5	28,5	N. kalte Nase
	12^{04}		13,0								
	12^{15}					8,5				29,6	Puls H. 78, N. 80
	12^{21}		13,7		57						
	12^{25}								29,5	29,9	H. etwas kühl
	12^{30}										N. Befinden normal. Zuleitung von Dampf
	12^{42}	10,0	13,0		83	9,8			29,8	29,5	Empfind. b. beid. kühler
	12^{50}					9,9					
	12^{58}		14,6		74				29,7	30,1	N. kältere Hände als bei Beginn

Tabelle 7b.

Tag des Versuchs	Zeit der Beobachtung	Lufttemperatur	Luftfeuchtigkeit		Prött-meter	Katawerte		Hauttemperatur						Bemerkungen
								Versuchsperson H.			Versuchsperson N.			
			absol.	relat. %		trock.	feucht	Stirn	Wange	Nase	Stirn	Wange	Nase	
7. V.	12^{10}	18,6	8,6	54		5,1	14,9	30,8	32,5	28,2				Raumtemperatur 17°
	12^{19}	19,6	9,5	56	12,5						31,4	33,3	32,6	
	12^{25}					4,7	14,3	31,9	31,8	31,0	31,9	33,2	33,1	
	12^{35}	19,8	10,6	62										
	12^{45}				13,4	4,7		31,8	33,2	31,6	32,2	32,8	33,0	
	12^{49}						14,5							
	12^{55}													
		20,2	15,9	90										
	1^{02}	20,0	16,4	94				32,1	33,5	31,8	32,5	32,8	33,5	
	1^{10}				16,5									
	1^{11}	21,0	16,0	86				32,6	33,9	32,9	33,0	33,2	33,6	
	1^{15}	20,9	16,0	87										
	1^{25}					4,7								
9. V.	11^{50}	16,2	6,8	49	9,7	5,9		29,9	31,5	25,5	30,3	29,9	20,5	
	11^{58}						16,3							
	12^{03}							30,3	31,2	27,8	30,0	29,6	22,3	
	12^{05}	17,8	8,9	59	11,0		15,6							
	12^{20}	18,2	9,2	59		5,2		31,4	32,3	25,9	31,0	31,8	22,2	
	12^{25}	18,1	9,1	59										
	12^{30}					5,1	15,1							
	12^{35}							31,5	32,6	27,7	31,3	31,0	23,4	
	12^{45}	18,5	9,7	61	12,5			31,4	32,4	30,1	31,0	31,4	23,9	
	12^{50}	19,0	11,7	71				30,3						Einlassen v. Dampf; Luftfäch
		19,0	14,0	86				31,4						
		20,0	14,7	84						31,1	32,6	29,6		
	1^{05}							31,8						
	1^{07}	19,8	15,2	89		4,7								
	1^{15}	20,1	16,0	91			14,3	31,8	33,2	31,9	32,0	31,6	26,9	
	1^{20}													
	1^{25}					5,2	14,0	32,6	33,2	32,1	32,2	32,3	31,1	
										Brust				
2. II.	11^{30}	19,6	9,2	54		4,9	13,4	32,4	32,2	37,7				
	11^{50}													
	11^{58}	20,1	10,1	57		4,7	15,6							Befinden ganz gut bei ruhi-gem Sitzen
	12^{15}	20,4	11,4	64			14,5	32,6	33,2	34,1				
	12^{20}	20,8	11,6	63		4,5	14,3	32,5	33,8	33,2				Ebenso
	12^{36}	20,6	16,3	93										Etwas unbehagl. bei Beweg. Einleitung von Dampf
	12^{39}	21,2	17,4	93										Befinden ziemlich gut
		21,4	18,5	97										
	12^{42}	21,4	19,1	100			11,4	32,7	33,4	34,7				
	12^{45}	22,0	19,0	100										
	12^{53}					4,3		32,7	34,0	34,7				Dampf abgestellt
	12^{58}	21,8	19,1	98										
		21,8	18,8	97										Schwül
		21,7	18,5	96										
	1^{03}							32,8	33,8	34,8				Kein Schweißausbruch

Feuchtigkeit erwiesen, ein Ergebnis, das eine in dieser Richtung gehende, von *Reichenbach* und *Heymann* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. a. a. O.) bereits geäußerte Vermutung durchaus bestätigt.

Dies Ergebnis ist sehr auffallend. Ist es doch bekannt, wie drückend und lähmend der Aufenthalt in feuchter Luft wirkt. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Feuchtigkeit auf unseren Organismus einen großen Einfluß ausübt, auch wenn dies in der Stirntemperatur nicht zum Ausdruck kommt. Nach *Vernon* bleiben auch Körpertemperaturen (rectal gemessen) und Puls von der Feuchtigkeit unbeeinflußt. Das Drückende, Depressive einer schwülen Luft ist deshalb möglicherweise keine auf reiner Wärmestauung beruhende Empfindung, sondern hängt vielleicht mit der Schweißretention in der Haut an und für sich zusammen.

Tabelle 8.

Beziehung der Empfindung zum feuchten Katawert bei ruhender Luft.

Feuchter Katawert	Versuchsperson N.	Versuchsperson H.
18,5		ganz gut
18,1		normal
17,2	etwas kühl	
17,1		kühl
16,9	normal	
16,7		kalte Hände und Füße
16,7	kalt	
16,0		normal
15,8		normal
15,0	gut	
14,7		ganz gut
14,9	gut	
14,8		etwas Kopfdruck
14,5		ganz gut
14,5	gut	
14,5		etwas zu warm
14,3	gut	
14,0		etwas kühl; leichter Kopfdruck
14,0	etwas zu warm	
13,3	warm	
13,1	leichtes Unbehagen	
12,9		normal
12,1		unangenehm warm
11,8	warm, beginnender Schweißausbruch	
11,8	leichte Schweißbildung	
11,5		ziemlich gut
11,2		gut
8,5	sehr heiß	sehr heiß

Diese Feststellungen und Überlegungen führen zu dem Schluß, daß in schwüler Luft die Stirntemperatur kein genügender Indicator für unser Befinden sein kann.

Naturgemäß haben wir unser Augenmerk auch darauf gerichtet, ob die *subjektiven* Angaben über das Befinden der Versuchspersonen in eine gewisse Beziehung zum feuchten Katawert gebracht werden könnten. Wie Tab. 8 zeigt, ist tatsächlich in ruhender Luft eine gewisse Regelmäßigkeit zu beobachten. Es zeigt sich, was mit den Angaben von *Hill* übereinstimmt, daß ein Über- oder Unterschreiten eines Intervalles von 13,5—16 zu unangenehmen Empfindungen führt.

Auch bei bewegter Luft haben wir eine Reihe von vergleichenden Beobachtungen über die Beziehungen der Empfindungen zum feuchten Katawert gemacht. Diese sind in Tab. 9 zusammengefaßt. Auch hier zeigt sich, daß, wie beim trockenen Katawert in bewegter Luft, die

Tabelle 9.

Beziehung des Empfindens zum feuchten Katawert bei bewegter Luft.

Feucht. Katawert	Lufttemperatur	Luftbeweg.	Empfindung und Stirntemperatur: Versuchsperson H.	Versuchsperson P.	Versuchsperson W.
43,5	22,4	2,8		ganz angenehm; 37,7	
43,0	19,8	∼4	Frösteln; 31,1		
43,0	19,8	∼3	kalt; 31,1		
42,0	24,8	∼3,2	angenehm; 31,0		
39,5	19,6	1,9		Beine kühl, frostig; 28,6	
37,6	25,5	2,9		erfrischend; 33,3	
37,5	19,8	2,0	Frösteln; 31,6		
34,0	23,2	1,7		angenehm, gut; 32,1	
34,0	25,3	—	angenehme Brise; 31,7		
33,3	27,2	1,5	frisch; 33,2		
31,9	23,2	1,5	recht angenehm; Empfindung eines starken Luftstroms		
31,5	23,8	1,5	(wie oben)		
28,0	27,2	1,1		noch etwas drückend 34,0	
27,0	23,8	0,3		drückend; 34,8	
26,5	18,0	1,1			kühl;
25,0	26,6	0,9	gut; 32,6		
22,4	17,4	0,5			zeitweilig Frostgefühl
20,4	26,6	0,5	noch drückend; 34,0		
20,0	17,2	—			kalte Füße
16,6	25,8	0,2	schwül; 34,9		
16,0	21,8	0,24		erfrischend; 33,9	

Behaglichkeitszone stark nach oben verschoben ist. Irgendeine andere Gesetzmäßigkeit läßt sich jedoch aus unseren allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen nicht ablesen.

Fassen wir unsere Ergebnisse noch einmal kurz zusammen, so läßt sich folgendes sagen:

1. Bei *ruhender Luft* und *mittlerer Feuchtigkeit* wird die Stirntemperatur für die einzelne Person eindeutig durch den Katawert gekennzeichnet. Auch für verschiedene Versuchspersonen weichen die Werte nicht allzusehr voneinander ab. Ebenfalls lassen sich verhältnismäßig enge Grenzwerte für den Katawert (etwa 5—6) angeben, zwischen denen bei den meisten Menschen Behaglichkeit besteht.

2. Auch bei *bewegter Luft* ist für die einzelne Versuchsperson die Stirntemperatur durch den Katawert annähernd bestimmt, wenn gleichzeitig die Temperatur angegeben wird; hier kommt dem Katathermometer also nur der Wert eines hochempfindlichen Anemometers zu. Außerdem weichen die Stirntemperaturen der verschiedenen Versuchspersonen bei gleicher Temperatur und gleichem Katawert sehr stark voneinander ab. Ferner besteht in bewegter Luft zwischen der *Stirntemperatur* und der Empfindung kein ganz regelmäßiger Zusammenhang. Ein etwas besserer Zusammenhang ergab sich für den *Katawert* und die Empfindung. Jedoch lassen sich auf Grund der bisherigen Beobachtungen noch keine Grenzwerte, innerhalb deren eine allgemeingültige Entwärmungsgröße angegeben werden könnte, aufstellen.

3. Zwischen dem *feuchten Katawert* und der *Stirntemperatur* lassen sich Beziehungen nur in ganz geringem Maße feststellen. Zwischen feuchtem Katawert und *Empfindung* ist in ruhender Luft eine gewisse Beziehung zu erkennen. Dagegen konnten wir aus unseren bisherigen Beobachtungen in bewegter Luft zwischen feuchten Katawert und Befinden keine Gesetzmäßigkeit erkennen.

4. Unsere Untersuchungen erschüttern gewiß nicht den vielfach erhärteten und besonders von *Flügge* und seinen Schülern betonten Satz, daß eins der wesentlichsten Momente für unser Wohlbefinden die Entwärmung ist. Sie haben aber gezeigt, daß dabei nicht der bloße Ausgleich der Wärmebilanz, sondern auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen, daß insbesondere der Weg, auf dem die Entwärmung vor sich geht, nicht gleichgültig sein kann, und daß dabei subjektive Momente von großer Bedeutung sind. Insbesondere sehen wir aus unseren Versuchen, wie weit wir noch davon entfernt sind, allgemeingültige zahlenmäßige Gesetze über die kombinierte

Wirkung von Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftgeschwindigkeit aufzustellen.

Unsere Versuche mußten aus äußeren Gründen vorläufig abgeschlossen werden. Wir beabsichtigen jedoch, sie möglichst bald wieder aufzunehmen und dann auch das Problem der Einwirkung der thermischen Faktoren auf den arbeitenden Menschen insbesondere auf die Ermüdung und den Stoffwechsel gleichfalls unter Benutzung des Katathermometers zu untersuchen.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Professor Dr. *M. Hahn.*)

Über die Oberflächenbestimmung von Bakterien mit dem Nephelometer nach Kleinmann.

Von
Walther Liese,
ehemals Assistent am Institut.

Versuche, Bakteriengrößen auf *optischem* Wege zu bestimmen, hat neuerdings *K. v. Angerer*[1]) mitgeteilt. Nach den Ergebnissen von *Rayleigh* wächst nämlich die Trübung einer Suspension mit dem Quadrat des in der Suspension enthaltenen Teilchenvolumens. Handelt es sich im einfachsten Falle um kugelförmige Teilchen, so wächst die Trübung mit der 6. Potenz des Teilchenradius. Das Gesetz gilt aber nur für Suspensionen, deren Teilchen nicht größer als 30 $\mu\mu$ sind. Für Teilchen von der Größenordnung von Bakterien hat *v. Angerer* auf Grund experimenteller Untersuchungen eine Beziehung ermittelt, der zufolge solche Teilchen, wenn sie in gleicher Zahl pro Volumeneinheit vorhanden sind, nach *Maßgabe des Quadrates ihres Radius trüben.* Weiter stellte *v. Angerer* fest, daß bei nicht allzu konzentrierten Suspensionen die Trübung der Zahl der trübenden Teilchen, gleiche Größe vorausgesetzt, proportional ist. Die sich so ergebende Beziehung:

$$T = N \cdot R^2 \cdot k\,,$$

wo T = Trübung, N = Teilchenzahl, R = Teilchenradius und k eine Konstante ist, ermöglicht es also bei *zwei* Suspensionen *gleicher* Trübung, von denen *bei beiden die Bakterienzahl pro Kubikzentimeter* und von *der einen* noch die *Teilchengröße* bekannt ist, die *Teilchengröße der anderen Suspension zu berechnen.*

Ist es mitunter schon wichtig, sich über die absoluten Größenverhältnisse verschiedener Bakterienarten orientieren zu können, so wird dieses Problem noch bedeutsamer, wenn es sich darum handelt, bei der Verfolgung bestimmter biologischer Prozesse die Frage zu klären, ob der beobachtete Prozeß quantitativ von der Bakterienzahl oder auch von der Größe der räumlichen Ausdehnung des Einzelindividuums, als deren Maß wir z. B. die *Oberfläche* desselben nehmen

---
[1]) *v. Angerer*, Arch. f. Hyg. **92**. S. 312.

wollen, direkt abhängt (z. B. bei quantitativen Adsorptionsversuchen). Solange vergleichenderweise mit ein und derselben Art von Mikroorganismen gearbeitet wird, kann man sich mit einer einfachen Auszählung der betreffenden Suspension begnügen und hat damit dann auch gleichzeitig für die zur Auswirkung kommende Gesamtoberfläche genauere Anhaltspunkte. Diese Bakterienzählungen liefern bei peinlicher Beachtung bestimmter Vorbedingungen, wie Sauberkeit der Zählkammer, Füllen unter Vermeidung von Luftblasen, längeres Stehenlassen der gefüllten Kammer zum Absitzen der Bakterien und hinreichendes Verdünnen der Suspensionen derart, daß im Mittel nicht mehr als etwa 25—30 Keime im großen Einzelquadrat der Kammer sind, sehr gute Resultate. Geht man nun aber innerhalb einer Versuchsreihe zu verschiedenen Mikroorganismen über, z. B. von Staphylokokken-zu Hefesuspensionen, so ergeben sich infolge der verschiedenen Größe der Einzelindividuen hinsichtlich der jeweils vorliegenden Gesamtoberfläche recht erhebliche Unterschiede. Zur eventuellen Bestimmung dieser Oberflächen hat man zunächst nur den Weg, daß man mit möglichster Genauigkeit mit Hilfe eines geeichten Okular- oder Objektivmikrometers die Größe der vorliegenden Mikroorganismen ermittelt, die Einzeloberfläche errechnet und durch Multiplizieren der Zahl mit der Einzeloberfläche die Gesamtoberfläche der in der Suspension erhaltenen Bakterien bestimmt. Dabei müssen die Fehler, die durch die Ungleichheit der Einzelformen untereinander und durch die Schwierigkeit einer exakten Oberflächenerrechnung entstehen, durch recht viele Einzelmessungen und Berechnungen, aus denen das Mittel gezogen wird, nach Möglichkeit ausgeglichen werden. Immerhin ein recht approximativer Weg, der bei nicht geringen methodischen Schwierigkeiten nur zu eben brauchbaren Ergebnissen führt.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat *Hahn* ist daher in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen worden, mit Hilfe des Nephelometers nach *Kleinmann* diese Schwierigkeiten zu beheben.

Die mathematische Formulierung des Gedankenganges aus zwei *gleich trüben Bakteriensuspensionen*, von *denen die Zahl pro Kubikzentimeter in beiden Fällen* und die *Einzeloberfläche* des Individuums *in einem Falle* bekannt ist, *die Einzeloberfläche* der Bakterienteilchen der *zweiten Suspension* zu bestimmen, ist dieselbe, wie die oben mitgeteilte *v. Angerer*sche Formulierung. Die zweidimensionale Größe R^2 dieser Formel entspricht hier in meiner Überlegung der Einzeloberfläche des zunächst kugelförmig angenommenen Bakteriums, und das Produkt $N \cdot R^2$ der Gesamtoberfläche aller trübenden Teilchen.

Die Versuche, die in der Tab. 1 zusammengestellt sind, wurden folgendermaßen durchgeführt: Von einem Staphylokokkenstamm der Institutssammlung bestimmte ich in der eingangs geschilderten Weise

den Durchmesser des Einzelkokkus. Ich ermittelte ihn zu 1 μ. Der Radius beträgt demnach $r = 0{,}5\ \mu$. Daraus berechnet sich dann die durchschnittliche Oberfläche des als Kugel angenommenen Einzelkokkus zu $314 \cdot 10^{-10}$ qcm. Auf die Trübung einer solchen Staphylokokkensuspension, die eine bestimmte Zahl Kokken pro Kukikzentimeter enthielt, und somit auch eine errechenbare Gesamtoberfläche darstellte, wurde eine Hefesuspension mit dem Nephelometer nach *Kleinmann* genau gleich eingestellt.

Dabei sind einige Arbeitsbedingungen, die das Arbeiten mit dem Nephelometer verlangt, streng zu beachten. Als Suspensionsflüssigkeit wurde in allen Fällen physiologische Kochsalzlösung benutzt. Nach jedem Verdünnen wurden die Bakteriensuspensionen gut durchgeschüttelt und dann sorgfältig filtriert. Die Nephelometereinstellung selbst muß möglichst schnell geschehen, um ein Sedimentieren der Suspension zu verhüten. Außerdem sind nach jeder Messung die Untersuchungszylinder und die Eintauchzylinder sofort zu säubern.

Die auf gleiche Trübung mit der Staphylokokkensuspension eingestellte Hefesuspension wurde dann genau ausgezählt und durch Division der bekannten Gesamtoberfläche der Staphylokokkensuspension durch diese Hefezahl die Oberfläche der einzelnen Hefezelle gefunden. Diese Zahl konnte sowohl durch direktes Messen, die bei der Hefe noch annähernd gut möglich ist, als auch durch den *v. Angerer*schen Satz kontrolliert werden. Aus der Tab. 1 ergibt sich zunächst als Durchschnittswert für die Oberfläche der Einzelhefe die Zahl $12\,700 \cdot 10^{-10}$ qcm. Stellt man sich nun die Hefe räumlich als Kugel vor, so würde diese Kugel einen Radius von $r \sim 3{,}2\ \mu$ haben müssen. Die mikroskopische Messung bestätigte diesen Wert vollkommen.

Tabelle 1.

Nr.	a Staphylokokkenzahl in Millionen pro ccm (gezählt)	b Entsprechende Oberfläche der Staphylokokken in qcm (berechnet)	c Hefezahl d. mit a gleich trüben Staphylokokk.-Suspens. in Mill. pro ccm (gezählt)	d Durchschnittl. Oberfläche der Einzelhefenzelle in qcm (berechnet aus b und c)	Bemerkungen
1.	26,0	0,82	0,7	$11\,700 \cdot 10^{-10}$	
2.	34,4	1,08	0,8	$13\,500 \cdot 10^{-10}$	
3.	73,2	2,30	1,6	$14\,400 \cdot 10^{-10}$	
4.	151,6	4,76	3,7	$12\,900 \cdot 10^{-10}$	
5.	156,4	4,90	4,0	$12\,200 \cdot 10^{-10}$	
6.	202,4	6,40	5,3	$12\,000 \cdot 10^{-10}$	
7.	260,4	8,20	7,3	$11\,200 \cdot 10^{-10}$	
8.	284,0	8,90	6,8	$13\,100 \cdot 10^{-10}$	
9.	820,0	25,7	23,85	$10\,800 \cdot 10^{-10}$	
10.	916,0	28,76	24,20	$11\,900 \cdot 10^{-10}$	
11.	1056,0	33,2	25,6	$12\,950 \cdot 10^{-10}$	
12.	1540,0	48,4	30,3	$16\,000 \cdot 10^{-10}$	Einstellung sehr unscharf gewesen

Durchschnittswert aus den Versuchen: $12\,700 \cdot 10^{-10}$ qcm.

In der Tab. 2 sind Versuche mitgeteilt, die auf dem Prinzip des *v. Angerer*schen Satzes beruhen, nach welchem sich Teilchen von Bakteriengröße hinsichtlich ihrer Trübung wie die Quadrate ihrer Radien verhalten sollen, gleiche Suspensionsmittel und gleiche Teilchenzahl vorausgesetzt. Dazu wurden Staphylokokken- und Hefesuspensionen gleicher Zellenzahl pro Volumeneinheit hergestellt und mit dem Nephelometer das Verhältnis der Trübungen der beiden Suspensionen zueinander ermittelt. Dieses Trübungsverhältnis kann mit Hilfe der am Nephelometer angebrachten Skala direkt abgelesen werden. Es wurden Suspensionen untersucht, die 5—1160 Millionen Zellen in der Volumeneinheit enthielten. Das Trübungsverhältnis ist von der Zahl nicht ganz unabhängig. Bei sehr dünnen Lösungen gehorchen die Nephelometermessungen nicht mehr dem Gesetz. Am sichersten werden die Resultate bei einer Bakterienzahl von 8—100 Millionen. Bildet man den Durchschnittswert aus den Messungen 1—8, so bekommt man als Mittelwert des Trübungsverhältnisses folgende Proportion:

$$\frac{\text{Trübung der Hefesuspension}}{\text{Trübung der Staphylokokkensuspension}} = \frac{25}{0{,}7}\,.$$

In diesem Verhältnis müssen nun nach dem *v. Angerer*schen Satz auch die Quadrate der Radien von Hefe und Staphylokokken zueinander stehen. Man kann sich leicht davon überzeugen, daß das in der Tat der Fall ist. Setzt man nämlich für Hefe $r = 3\,\mu$, und für Staphylokokken $r = 0{,}5\,\mu$, so besteht folgende Gleichung: $3^2 : 0{,}5^2 = 25 : 0{,}7$, die sich mit der mitgeteilten Proportion in Übereinstimmung befindet. Diesen auf zwei verschiedenen Wegen für den Radius der Hefe gefundenen Wert von $r = 3\,\mu$ bzw. $r = 3{,}2\,\mu$ muß man wohl als befriedigend übereinstimmend anerkennen. Damit ist zugleich der *v. Angerer*sche Satz erneut bestätigt.

Tabelle 2.

Nr.	Zahl der Hefezellen pro ccm in Millionen	Zahl der Staphylokokken pro ccm in Millionen	Trübungsverhältnis der beiden Suspensionen im Nephelometer	Bemerkungen
1.	1160,0	1160,0	0,8 : 25	Durchschnittliches Trübungsverhältnis 0,7 : 25 (Nr. 1–8)
2.	600,0	600,0	0,8 : 25	
3.	100,0	100,0	0,8 : 25	
4.	80,0	80,0	0,7 : 25	
5.	60,0	60,0	0,65 : 25	
6.	40,0	40,0	0,65 : 25	
7.	20,0	20,0	0,65 : 25	
8.	10,0	10,0	0,60 : 25	
9.	5,0	5,0	1,00 : 25	makroskopisch nahezu klar

In der Tab. 3 sind ähnliche Versuche wie in Tab. 1 mitgeteilt; nur sollte hier das jedesmalige Auszählen einer Staphylokokkensuspension, was immerhin recht zeitraubend ist, durch Anwendung einer Suspension von konstanter Trübung ersetzt werden. Zu diesem Zwecke wurde eine Auflösung von 0,1540 g Glykogen Merck auf 80 ccm Aqua dest. hergestellt. Diese gut filtrierte Lösung wurde zunächst mehrere Male auf die verschiedensten Staphylokokkensuspensionen eingestellt und dabei ermittelt, daß sie genau den gleichen Trübungsgrad darstellt, wie eine Staphylokokkensuspension von 105 Millionen Kokken pro Volumeneinheit. Dieser Standard würde also einer Gesamtoberfläche von etwa 3,3 qcm/ccm entsprechen. Hierauf wurde nun eine Hefesuspension — an verschiedenen Tagen mit der auf Eis aufbewahrten Suspension wiederholt — eingestellt. Wie Tab. 3 zeigt, ergibt sich, daß die Hefesuspension nach ihrer Auszählung stets etwa 2 600 000 Einzelzellen enthielt. Die Schwankungen der Einzelmessungen um diesen Mittelwert sind recht gering. Berechnet man nun aus diesen beiden Zahlen 2 600 000 und 3,3 die Oberfläche der Einzelzelle der Hefe durch Division, so erhält man als Wert hierfür die Zahl 12 690 · 10^{-10} qcm, die mit der Durchschnittszahl der Tab. 1 nahezu völlig übereinstimmt.

Tabelle 3.

Nr.	Hefezahlen der auf gleiche Trübung mit der Glykogenlösung eingestellten Suspension in Millionen pro qcm	Bemerkungen	Nr.	Hefezahlen der auf gleiche Trübung mit der Glykogenlösung eingestellten Suspension in Millionen pro qcm	Bemerkungen
1.	2,60	Durchschnittswert 2 600 000	9.	2,70	Durchschnittswert 2 600 000
2.	2,70		10.	2,80	
3.	2,60		11.	2,61	
4.	2,55		12.	2,64	
5.	2,72		13.	2,70	
6.	2,62		14.	2,50	
7.	2,70		15.	2,60	
8.	2,66		16.	2,60	

Aus äußeren Gründen konnte leider die Arbeit in dem ursprünglich geplanten Umfang nicht mehr durchgeführt werden. So sicher anzunehmen ist, daß diese Messungen für alle *kugelförmigen Bakterien* einwandfrei durchzuführen sind, so zweifelhaft könnte die Berechtigung der Übertragung der Methode auf stäbchenförmige und unregelmäßig geformte Bakterien sein. Gerade die Versuche der Tabelle 3 scheinen mir aber den Weg zu weisen, wie auch für *nichtkugelförmige* Bakterien die Methode brauchbar zu gestalten ist, nämlich über den Umweg eines auf eine bestimmte Oberfläche (z. B. auf Hefe oder Staphylokokken) eingestellten Trübungsstandards, wie es z. B. die Glykogenlösung ist. Darüber werden von anderer Seite entsprechende Versuche folgen.

(Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. Kolle.*)

Experimentelle Untersuchungen über das Gift des Flexnerschen Ruhrbacillus.

Von
Dr. **Richard Prigge,**
Assistent am Institut.

Als Kriterium des Unterschieds zwischen dem Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus und den sog. Pseudodysenteriebacillen gilt einerseits das Verhalten dieser Bakterien gegenüber Mannit; während der Shiga-Kruse-Bacillus diese Zuckerart nicht angreift, sind der Flexnersche und die übrigen Pseudodysenteriebacillen (Y, Strong) dadurch gekennzeichnet, daß sie auf entsprechenden Nährböden unter Mannitvergärung Säure bilden. Außer in diesem kulturellen Merkmal unterscheiden sich die Bakteriengruppen jedoch vor allem durch die Fähigkeit der Giftbildung. Der Shiga-Kruse-Bacillus bildet ein wohlcharakterisiertes Toxin. Dagegen konnten Toxine der Pseudodysenteriebacillen nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Immerhin wurde die Existenz von Toxinen auch bei den Bacillen dieser Gruppe von einigen Autoren angenommen. *Gay*[1, 2]) und *Wollstein*[3, 4]) nehmen auf Grund guter therapeutischer Wirksamkeit von Flexner-Serum Flexner-,,Antitoxine" an und supponieren somit Flexner-Toxine. *Castellani*[5]) beschreibt mannitvergärende Dysenteriestämme, die sich durch ihre hohe Giftigkeit von kulturell gleichartigen Stämmen unterscheiden. Ähnliche Befunde werden von *Kruse*[6]) und seinen Mitarbeitern erwähnt. *Přibram*[7]) teilt mit, daß es ihm bei zahlreichen mannitvergärenden Dysenteriestämmen sogar gelungen sei, durch langdauernde Züchtung hochwirksames Bouillongift zu gewinnen, und glaubt deshalb, die Unterscheidung zwischen giftbildenden und giftarmen Ruhrbacillen nicht mehr aufrecht erhalten zu können. Die Sektionsbefunde der durch intravenöse Injektion von Flexner-Bouillongift getöteten Kaninchen zeigten ,,ähnliche Bilder, wie man sie bei Injektion mit Dysenterietoxinen sieht, welche mit Shiga-Stämmen erzeugt sind". Auch *v. Wassermann*[8]) und *Ficker*[9]) machen analoge Feststellungen. Sie konnten gegen die von ihnen hergestellten filtrablen Toxine mannitvergärender Dysenteriebacillen auch Antitoxine gewinnen; und während

Přibram[7]) annimmt, daß die mannitvergärenden Stämme sich wenigstens serologisch (Absättigung der Agglutinine) scharf von den Shiga-Kruseschen Bacillen trennen lassen, zeigten *v. Wassermann* und *Ficker*, daß das Shiga-Kruse-Antitoxin nicht nur das Gift der Shiga-Kruse-Bacillen neutralisiert, sondern auch das der Strongschen Pseudodysenteriebacillen, dagegen nicht das der Flexner- und Y-Bacillen; umgekehrt neutralisiert Flexner- und Y-Antitoxin das Gift der *beiden* entsprechenden Bacillenarten, jedoch nicht das des Shiga-Kruse- und des Strong-Bacillus.

Aus den hier wiedergegebenen Untersuchungen geht hervor, daß die biologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen der Dysenteriebacillen nicht so scharf sind, wie dies vielfach angenommen wird: an der Giftwirkung der mannitvergärenden Ruhrbacillen kann nicht gezweifelt werden. Auch der oft schwere klinische Verlauf der Flexner-Ruhr spricht in gleichem Sinne. *Als fraglich muß es jedoch erscheinen, ob es sich bei den durch Pseudodysenteriebacillen hervorgerufenen Giftwirkungen auch um echte Toxine handelt. Přibram*[7]) konnte mit den von ihm untersuchten giftigen, mannitvergärenden Stämmen regelmäßig filtrable Bouillongifte gewinnen; die Giftigkeit der von ihm hergestellten Bouillonkulturfiltrate ging der Giftigkeit der Kulturen selbst (Kochsalzabschwemmungen) *parallel*. Außerdem gelang es ihm, mit den Bouillongiften Kaninchen und vor allem Ziegen zu immunisieren: das Serum der mit den Flexner-Bouillongiften vorbehandelten Ziegen vermochte Kaninchen gegen die Wirkung dieser Gifte zu schützen. *Allerdings teilt Přibram nicht mit, ob die Neutralisation der Gifte durch* die von *ihm gewonnenen Schutzstoffe nach dem Gesetz der multiplen Proportionen erfolgte*; es ist also nicht mit Sicherheit erwiesen, daß er mit echten Toxinen gearbeitet hat.

Ein neuer Anstoß zur Beschäftigung mit dem Gift des Flexner-Bacillus war gegeben, nachdem durch Untersuchungen von *Sudmersen* und *Eagleton*[14]) bestätigt war, daß die Shiga-Kruseschen Ruhrbacillen — außer den *filtrablen* Toxinen — stark wirksame, in der Bakterienleibessubstanz enthaltene Giftstoffe bilden, und nachdem *Kolle, Schlossberger* und *Prigge*[12, 12a]) die Identität dieser Giftstoffe mit dem filtrablen Toxin des Shiga-Kruse-Bacillus nachgewiesen hatten. Herr Geheimrat *Kolle* gab mir den Auftrag, festzustellen, ob es möglich sei, auch aus den Flexnerschen Ruhrbacillen ein derartiges an die Leibessubstanz verankertes Gift herzustellen (sog. „*Trockengift*“), und — bejahendenfalls — zu untersuchen, ob das Trockengift des Flexnerschen Bacillus ein echtes Toxin sei.

Bei den von mir ausgeführten Untersuchungen arbeitete ich mit einem *Flexner-Stamm*. Da nach den Untersuchungen von *Kolle, Heller* und *de Mestral*[10, 10a]), *Sachs* und *Georgi*[11]) sowie *Kolle, Schlossberger*

und *Prigge*[12]) für die Auswertung der Dysenterietoxine, die Virulenzprüfung der Ruhrstämme und die Wertbemessung der Dysenteriesera die weiße Maus das Tier der Wahl ist, habe ich für meine Ermittlungen vor allem Mäuse verwandt.

Die Virulenz des untersuchten Flexner-Stammes war niedriger als die von Shiga-Stämmen. Wie aus Tabelle 1, in der das Protokoll einer Virulenzprüfung wiedergegeben ist, hervorgeht, tötete jedoch 1 Öse lebender Bacillen eine mittelschwere Maus regelmäßig in 24 Stunden. Bei Verwendung von $^1/_2$ Öse starb etwa die Hälfte der Tiere, die übrigen Mäuse überstanden dagegen die Infektion, manchmal unter schweren Krankheitserscheinungen, manchmal ohne jede deutliche Beeinträchtigung ihres Zustandes. Langsam, in mehreren Tagen zum Tode führende Infektionen wurden nur selten beobachtet. Zum Vergleich der Virulenz des von mir verwandten Flexner-Stammes „Seruminstitut" mit der Virulenz des von *Kolle, Schlossberger* und *Prigge*[12a]) verwandten, sehr mäusepathogenen Shiga-Kruse-Stammes „Behringwerke" bringt Tabelle 1 die Virulenzprüfung auch dieses Stammes. Auf die tödliche Wirkung bezogen, ist die Virulenz des Flexner-Stammes ungefähr halb so groß wie die des mit ihm verglichenen Shiga-Kruse-Stammes.

Tabelle 1. *Auswertung an Mäusen iv. (Vol. 0,5 ccm)**.

Flexner-Stamm „Seruminstitut"			Shiga-Kruse-Stamm „Behringwerke"		
Maus Nr.	Kultur	Verlauf	Maus Nr.	Kultur	Verlauf
78a	4 Ösen	$\dagger_1$	·	·	·
78b	4 Ösen	$\dagger_1$	·	·	·
79a	2 Ösen	$\dagger_1$	1a	2 Ösen	$\dagger_1$
79b	2 Ösen	$\dagger_1$	1b	2 Ösen	$\dagger_1$
80a	1 Öse	$\dagger_1$	2a	1 Öse	$\dagger_1$
80b	1 Öse	$\dagger_1$	2b	1 Öse	$\dagger_1$
81a	$^1/_2$ Öse	$\dagger_1$	3a	$^1/_2$ Öse	$\dagger_3$
81b	$^1/_2$ Öse	krank	3b	$^1/_2$ Öse	$\dagger_3$
82a	$^1/_4$ Öse	krank	4a	$^1/_4$ Öse	$\dagger_4$
82b	$^1/_4$ Öse	munter	4b	$^1/_4$ Öse	munter
—	—	—	5a	$^1/_{10}$ Öse	munter
—	—	—	5b	$^1/_{10}$ Öse	munter

* In dieser und den folgenden Tabellen bedeutet $\dagger_1$ = tot nach 1 Tag. $\dagger_3$ = tot nach 3 Tagen usw.

Auf Grund der Untersuchungen von *Přibram* nahm ich zunächst an, daß die pathogenen Wirkungen des Flexner-Stammes auf seiner Toxinwirkung beruhten. Es war also zu erwarten, daß es gelingen müßte, mit ihm ein vorzügliches, mit Shiga-Kruse-Toxinen vergleichbares filtrables Bouillongift herzustellen. Zur Giftbereitung hielt ich mich genau an die Angaben von *Přibram*, der die optimalen Bedingungen für die Giftbildung in Bouillonkulturen bei seinen mannitvergärenden

Stämmen sorgfältig untersucht hat. Es gelang mir jedoch nicht, auf diesem Weg ein Gift herzustellen: die Tiere, denen das Filtrat der 21 tägigen Flexner-Bouillonkulturen intravenös injiziert wurde, blieben gesund. Es bestand also *keinerlei Parallelismus* zwischen der Wirkung der *Bouillonkulturfiltrate* und der lebenden *Bakterien*.

Gänzlich andere Resultate erzielte ich, als ich die von *Sudmerson* und *Eagleton*[14]) im Institut von *O'Brien* für die Darstellung von Shiga-Kruse-Toxin ausgearbeitete Methode bei Flexner-Bacillen anwendete. 24 Stunden alte Kulturen auf Kolle-Schalen wurden mit *destilliertem Wasser* abgeschwemmt, die Aufschwemmung wurde 15 Minuten lang auf 58° erwärmt, wodurch die Bacillen abgetötet und aufgeschlossen wurden. Dann wurde scharf zentrifugiert. Der Bodensatz (A) wurde im Exsiccator, der Abguß (B) im Faust-Heimschen Apparat getrocknet. Das von A („Trockengift") und B („Waschwassergift") erhaltene Trokkengut wurde sorgfältig pulverisiert. — Die intravenöse Wertbestimmung desselben mittels Injektionen an weißen Mäusen zeigte, daß beide Fraktionen sehr wirksame Gifte enthielten (Tabelle 2 und 3), die sich mit der Wirkung eines nach gleicher Methode dargestellten

Tabelle 2. *Auswertung an Mäusen iv. (Vol. 0,5 ccm).*

Flexner-Trockengift			Shiga-Kruse-Trockengift		
Maus Nr.	Injiz. Giftmenge	Verlauf	Maus Nr.	Injiz. Giftmenge	Verlauf
13a	4 mg	$\dagger_1$	1	0,2 mg	$\dagger_2$
13b	4 mg	$\dagger_1$	2	0,2 mg	$\dagger_2$
14a	2 mg	$\dagger_1$	3	0,1 mg	$\dagger_3$
14b	2 mg	$\dagger_2$	4	0,1 mg	$\dagger_3$
15a	1 mg	$\dagger_1$	5	0,05 mg	$\dagger_3$
15b	1 mg	$\dagger_2$	6	0,05 mg	$\dagger_2$
16a	0,5 mg	munter	7	0,02 mg	munter
16b	0,5 mg	$\dagger_3$	8	0,02 mg	$\dagger_3$
41a	0,25 mg	munter	9	0,01 mg	munter
41b	0,25 mg	munter	10	0,01 mg	munter

Tabelle 3. *Auswertung an Mäusen iv. (Vol. 0,5 ccm).*

Flexner-Waschwassergift			Shiga-Kruse-Waschwassergift		
Maus Nr.	Injiz. Giftmenge	Verlauf	Maus Nr.	Injiz. Giftmenge	Verlauf
42a	10 mg	$\dagger_1$	1	3,0 mg	$\dagger_3$
42b	10 mg	$\dagger_1$	2	3,0 mg	$\dagger_3$
43a	5 mg	$\dagger_2$	3	1,0 mg	$\dagger_5$
43b	5 mg	$\dagger_2$	4	1,0 mg	$\dagger_3$
44a	2,5 mg	munter	5	0,5 mg	munter
44b	2,5 mg	$\dagger_2$	6	0,5 mg	munter
44d	1,0 mg	munter	7	0,2 mg	munter
44e	1,0 mg	munter	8	0,2 mg	munter
44g	0,5 mg	munter	9	0,1 mg	munter
44h	0,5 mg	munter	10	0,1 mg	munter

Shiga-Kruse-Giftes vergleichen lassen. Während jedoch der Unterschied in der Virulenz der verglichenen Stämme relativ gering war, zeigten sich sehr erhebliche Differenzen in der Toxicität der aus ihnen hergestellten Gifte. Das „Trockengift" des Flexner-Stammes war nur etwa $^1/_{20}$—$^1/_{25}$ so giftig wie das Trockengift des Shiga-Kruse-Stammes „Behringwerke". Das Flexner-„Waschwassergift" war etwa $^1/_4$—$^1/_5$ so giftig wie das entsprechende Shiga-Kruse-Waschwassergift.

Die Toxicität des Trockengiftes wurde außer an weißen Mäusen auch an Kaninchen intravenös bestimmt (Tabelle 4). Übereinstimmend mit den Feststellungen von *Kondo*[13]) fand ich jedoch, daß bei dieser Tierart individuelle Resistenzunterschiede in viel höherem Maße mitspielen, so daß sich keine so exakten Werte wie bei Verwendung von Mäusen ermitteln ließen.

Tabelle 4. *Auswertung von Flexner-Trockengift an Kaninchen iv.*

Kaninchen Nr.	Injizierte Giftmenge pro kg	Verlauf	Sektion
57	16 mg	$†_1$	Embolie großer Äste der Lungenarterie, besonders rechts. Sonst o. B.
929	16 mg	$†_{2\text{ Std.}}$	keine makroskop. u. histologisch nachweisbaren Veränderungen
901	8 mg	$†_1$	desgl.
939	8 mg	$†_{18}$	desgl.
944	4 mg	$†_{19}$	Hypostase d. Lungen; sonst o. B.
957	4 mg	$†_{19}$	keinerlei Befund
964	2 mg	$†_1$	keinerlei Befund
903	2 mg	$†_{28}$	Pneumonia sin.
961	1 mg	$†_6$	Pneumonia. Coccidiose.
920	1 mg	•	
27	0,5 mg	•	
845	0,5 mg	$†_6$	Pneumonie
924	0,25 mg	•	
163	0,25 mg	•	

Eine *Immunisierung* von Kaninchen mit dem Flexner-Trockengift führte nicht zur Gewinnung von Serum, das dieses Gift neutralisiert. Wählte man die subcutane Methode der Injektion, so vertrugen die Tiere zwar ziemlich hohe Giftmengen. Das Serum derart präparierter Tiere zeigte jedoch keinerlei schützende Eigenschaften gegenüber dem Gift: durch Mischung von Flexner-Trockengift mit großen Dosen Serum der vorbehandelten Kaninchen konnte die Wirksamkeit des Giftes für Mäuse in keiner Weise herabgesetzt werden. Es war sehr auffallend, daß die mit dem Flexner-Gift subcutan behandelten Kaninchen an den Infektionsstellen scharf abgegrenzte, monatelang bestehende Infiltrate bekamen. Herr Prof. *Jaffé* vom Pathol. Institut der hiesigen Universität

war so liebenswürdig, diese Infiltrate sowie die Organe der gestorbenen Tiere histologisch zu untersuchen; dabei präsentierten sich diese Infiltrate als chronisch entzündliches Gewebe ohne spezifischen Befund. Es hat den Anschein, als sei die Toleranz der Kaninchen gegenüber subcutaner Zufuhr des Flexner-Giftes dadurch bedingt, daß das wasserunlösliche Trockengift an Ort und Stelle liegen bleibt, ohne in nennenswerter Menge in die Zirkulation einzudringen; die Infiltratbildung wurde bei Verwendung von Shiga-Kruse-Trockengift nicht in dieser starken Weise beobachtet. Auch bei intravenöser Injektion war eine Immunisierung der Kaninchen mit Flexner-Trockengift nicht möglich: selbst bei vorsichtigster Steigerung der Dosis starben die Tiere stets nach wenigen Injektionen, sobald sich die injizierte Einzeldose der tödlichen Menge näherte (vgl. Tabelle 4). — Das gleiche negative Resultat erzielte ich bei der Verwendung von „Waschwassergift", nur mit dem Unterschied, daß dieses Gift wegen seiner Löslichkeit auch bei subcutaner Injektion nicht vertragen wurde.

Auch die Beeinflussung der durch Flexner-Trockengift hervorgerufenen Vergiftung durch das Serum eines Kaninchens, das mit lebenden Flexner-Bacillen immunisiert war, ergab keine positiven Resultate (Tabelle 5).

Tabelle 5. *Wirkung von Serum des Kaninchens Nr. 246, das mit lebenden Flexner-Bacillen immunisiert worden war, gegen Flexner-Trockengift bei Mäusen.*

Maus Nr.	Gemisch iv. (Vol. 0,5 ccm)		Verlauf
	Flexner-Trockengift	Flexner-Serum Nr. 246	
8a	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_1$	†₃
8b	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_1$	†₁
9a	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_2$	†₃
9b	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_2$	†₂
10a	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_4$	†₂
10b	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_4$	†₁
11a	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_8$	†₂
11b	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_8$	†₁
12a	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_{16}$	†₂
12b	1,5 mg	0,25 ccm $^1/_{16}$	†₅
13a	1,5 mg	*Kontrollen:*	†₁
13b	1,5 mg	kein Serum	†₁

Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß der von mir verwandte *Flexner-Stamm* sich *nicht* — wie die von *Přibram* untersuchten Stämme — zur Herstellung von *Bouillongift* eignet. — Dagegen gelingt es, von ihm ein wirksames „Trockengift" und „Waschwassergift" zu gewinnen. Während sich nach den Untersuchungen von *Kolle*, *Schlossberger* und *Prigge*[12, 12a]) die auf gleiche Weise hergestellten Gifte des Shiga-Kruse-Bacillus vorzüglich zur Immunisierung eignen, führt die Behandlung von Kaninchen mit Flexner-Trockengift und -Waschwassergift *nicht* zur Gewinnung von Serum, das diese Gifte neutralisiert. Die

Unmöglichkeit, ein Bouillongift zu gewinnen, ebenso die Unmöglichkeit, mit dem „Trockengift“ und dem „Waschwassergift“ zu immunisieren, deuten darauf hin, daß das Gift des von mir untersuchten Flexner-Stammes *kein echtes Toxin* ist. Auch der Schutz, den das Serum eines gegen lebende Flexner-Bacillen immunisierten Tieres gegenüber der Giftwirkung des Trockengiftes entfaltet, ist so geringfügig, daß hierbei wohl kaum eine echte Toxin-Antitoxinwirkung anzunehmen ist. So ist wahrscheinlich, daß die beschriebenen Giftwirkungen auf ein *Endotoxin* zurückzuführen sind.

Literaturverzeichnis.

1) *Gay, F. P.*, Vaccination and serum therapy against the bacillus of dysentery. Pennsylv. med. bull. 1902. — 2) *Gay, F. P.*, The types of B. dysenteriae (Shiga) in relation to bacteriolysis and serum therapy. An experimental study. Pennsylv. med. bull. August 1903. — 3) *Wollstein, M.*, The dysentery bacillus in a serie of cases of infantile diarrhœa. Journ. of med. research. Boston **10**, Nr. 1. 1903. — 4) *Wollstein, M.*, Results of the examination of sixty-two cases of diarrhoea in infants. Proceedings of the New York pathol. soc. **8**, Nr. 5. 1905. — 5) *Castellani*, Dysentery in Ceylon. Journ. of the Ceylon Branch of the Brit. med. assoc. 1904. — 6) *Kruse, Ritterhaus, Kemp* und *Metz*, Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**, 417. 1907. — 7) *Přibram, E.*, Ein bisher unbekanntes Dysenterietoxin in den mannitvergärenden Stämmen A-H von Kruse. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **80**, 33. 1918. — 8) *v. Wassermann*, zitiert nach *Kolle* und *Hetsch*, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, 6. Aufl. 1922, S. 377. — 9) *Ficker*, Ibidem. — 10) *Kolle, W., Heller, O.* und *de Mestral, V.*, Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Dtsch. med. Wochenschr. **34**, Nr. 19, S. 809. 1908. — 10a) *Kolle, W., Heller, O.* und *de Mestral, V.* Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arb. a. d. Inst. z. Erforsch. d. Infektionskrankh. Bern 1908, H. 1, S. 1. — 11) *Sachs, H.* und *Georgi, W.*, Zur Wertbestimmung des antitoxischen Dysenterieserums. Med. Klinik **14**, Nr. 25, S. 610. 1918. — 12) *Kolle, W., Schlossberger, H.* und *Prigge, R.*, Über Eigenschaften, Wirkungsart und Wertbestimmung des Dysenterieserums. Dtsch. med. Wochenschr. **50**, Nr. 33. 1924. — 12a) *Kolle, W., Schlossberger, H.* und *Prigge, R.*, Über Eigenschaften, Wirkungsart und Wertbestimmung des Dysenterieserums. Beitr. zur Standardisierung des Dysenterieserums. Société des nations. C. H. 213. 1924. — 13) *Kondo, S.*, Über die Auswertung der antitoxischen Dysenteriesera am Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 39, S. 1360. — 14) *Sudmersen, H. J.* und *Eagleton, A. J.*, Standardisation of Anti-Dysentery-Serum. Lancet **2**, 1109. 1921.

(Aus dem Städtischen Hygienischen Universitäts-Institut Frankfurt a. M.
Direktor: Geheimrat Professor *M. Neisser.*)

Über die Erhöhung der antiseptischen Wirkung des Sublimats in sauren Lösungen.

Von
Dr. Nagel, Frankfurt a. M.

Die folgenden Untersuchungen wurden durch Arbeiten von *G. Gassner* angeregt, die im Jahre 1922 durchgeführt und erst neuerdings veröffentlicht werden sollen. (Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten 1925.) In diesen Untersuchungen ist festgestellt, daß die fungicide Wirkung von Quecksilberverbindungen auf Brandsporen (Tilletia tritici, Ustilago avenae, U. hordei) durch Säurezusatz eine Steigerung erfährt, so daß es möglich ist, die sonst erforderliche Hg-Menge durch Säurezusatz zu vermindern.

Es ist nun interessant, daraufhin das alte Problem der Bakteriologie, über das eine Einigung noch nicht besteht, von neuem aufzugreifen.

In einem Vortrag von *Joachimoglu* „Über eine Methode zur Verstärkung der antiseptischen Wirkung des Sublimats" weist nun dieser darauf hin, daß durch Zugabe von Natriumbisulfat zu Sublimat dessen desinfizierende Wirkung gegenüber der Kochsalz-Sublimat-Pastille erhöht wird, und er erklärt dieses durch Steigerung der Dissoziation des $HgCl_2$. Schon früher, im Jahre 1887, hat *Laplace* über eine um geringes erhöhte Wirkung säurehaltiger Sublimatlösungen berichtet. Dieses Ergebnis wurde von *Behring* 2 Jahre später bestätigt. Dagegen fanden *Krönig* und *Paul*, daß ein Zusatz von HCl zu Sublimat dieses in gleicher Weise beeinflußt wie ein Zusatz von NaCl; eine Erhöhung der Sublimatwirkung, wie sie *Laplace* zuerst gefunden hat durch Zugabe von Salzsäure, wurde von *Krönig* und *Paul* also nicht festgestellt. Dem stimmen 1903 auch *Abba* und *Rondelli* zu. In der Folgezeit wird in der Literatur die *Laplace*sche Anschauung allgemein nicht angenommen, wohl aber die von *Krönig* und *Paul:* Kochsalz wie Chlorwasserstoffsäure setzen die antiseptische Wirkung des Sublimats herab. So finden wir im Lehrbuch der Desinfektion von *Croner* 1913, daß HCl die Sublimatwirkung abschwächt, und zwar ebenso stark wie Kochsalz. Ferner finden wir bei *Hailer*, daß HCl das Keimtötungsvermögen des $HgCl_2$ stark herabsetzt, wie auch durch NaCl-Zusatz die $HgCl_2$-Wirkung bei Staphylokokken vermindert wird. Die Ergebnisse mit NaCl-Zusatz konnte ich bei meinen Versuchen ebenfalls beobachten. Als Erklärung für die verminderte Sublimatwirkung bei Zusatz von Chloriden wird zunächst angeführt, daß durch die Herabsetzung der Dissoziation des $HgCl_2$ die Konzentration der wirksamen Hg-Ionen vermindert wird. Diese Theorie der wirksamen Hg-Ionen wird jedoch dann wieder bezweifelt und an ihre Stelle die Wirkung dem komplexen Anion $[HgCl_4]$ zugesprochen. Derartige Komplexe sind von *Linhart* 1916 isoliert worden.

Als weitere Erklärung wird sogar angenommen, daß bei der Bildung komplexer Ionen, bei denen das Hg im Anion steckt, das $HgCl_2$ in teilweise kolloidem Zustand vorliegt. Dieser kolloide Zustand des $HgCl_2$ erleichtere seine Adsorption. Bei Weiterzugabe von HCl wird die Adsorptionsfähigkeit geringer und damit auch die Sublimatwirkung.

Abweichend fand *Clark*, daß ganz geringe Zusätze von NaCl zu $HgCl_2$ die Sublimatwirkung zunächst etwas steigere, daß aber bei weiterem Zusatz von NaCl diese geringe Erhöhung der Wirkung wieder verloren gehe.

Die widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Forscher gaben Veranlassung, den folgenden Fragen näherzutreten:

1. Tritt bei Zugabe von HCl zu $HgCl_2$ eine Erhöhung der Desinfektionswirkung ein, und wie groß ist dieselbe?

2. Findet man eine Wirkungssteigerung nur bei Salzsäure oder auch bei anderen Säuren und sauren Salzen?

3. Kommen außer Sublimat noch andere Hg-Verbindungen in Frage, die durch Zugabe von Säuren erhöhte Desinfektionswirkung zeigen?

Zunächst wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt mit $HgCl_2$, gelöst in einem Salzsäure-Wassergemisch, und nach Bejahung des ersten Teiles der zuerst gestellten Frage das Optimum einer $HgCl_2$-HCl-Standardlösung gefunden, die 10% $HgCl_2$ enthielt, Präparat S. 98b. Mit diesem Präparat wurden die folgenden Versuche an Staphylokokken, Colibacillen und Milzbrand durchgeführt, indem man 3 Untersuchungsmethoden zugrunde legte. Außerdem wurden zu den Versuchen mit Salzsäure, entsprechend den Fragen 2 und 3, einige andere Säuren bzw. saure Salze in äquivalenten Mengen mithinzugenommen, sowie $Hg(NO_3)_2$.

1. Suspensionsmethode ohne Entgiftung.

Alle Versuche wurden im Vergleich mit Sublimat durchgeführt bei einer Temperatur von 19—20° C. Bei allen Versuchen wurden 24 Stunden alte Agarkulturen verwandt. Die Bakterien wurden mit je 1 ccm destilliertem Wasser für jedes Röhrchen abgeschwemmt. Von dieser Bakterienaufschwemmung wurden nach Filtrieren 4 Tropfen auf 5 ccm des Präparates S. 98b in verschiedenen Verdünnungen im Reagensglas gegeben. Bei Staphylokokken wurde nach Eintropfen der Bakterien das Röhrchen mit Desinficiens und Bakterien 4 Minuten lang zwischen Daumen und Zeigefinder geschüttelt, indem man das Reagensröhrchen an die beiden Finger leicht anschlagen ließ, um etwa vorhandene Bakterienklümpchen zu zersprengen. Diese Maßnahme hatte sich, um eindeutige Ergebnisse zu erzielen, als notwendig erwiesen (siehe auch *Nagel*). Nach Beendigung des Versuches wurde mit einer Öse von 2 mm Durchmesser abgeimpft in 50 ccm Nährlösung im Erlmeyer-Kölbchen. Es wird hierbei mit den Bakterien auch eine geringe Menge des Desinficiens in die Nährlösung gebracht, wodurch aber keine Wachstumshemmung hervorgerufen wurde, was Kontrollversuche zeigten. Beobachtet wurde bei einer Temperatur von 35° C 7 Tage lang. Alle Versuche wurden vielmals in gleicher Weise wiederholt und nur dann anerkannt, wenn das Ergebnis 6mal gleichlautend war, so daß im ganzen mit allen Fehlschlägen und negativen Ergebnissen mehr als 2000 Versuche durchgeführt wurden. Bei den Milzbrandversuchen gelangten 2mal 24 Stunden alte Kulturen, die gute Sporenbildungen zeigten, zur Untersuchung. Identifiziert wurden die Bakterien mit Hilfe von Kollargol- und Gramfärbepräparaten. Indol

sowie Überimpfen auf Löffler-Serum. Zu bemerken ist noch, daß alle Kontrollen nach 1 Tag stets gut gewachsen waren. Als Nährlösung diente für Staphylokokken 3proz. Traubenzuckerbouillon, für Coli Trypsinbouillon (nach *Frieber*), für Milzbrand 3proz. Traubenzuckerbouillon plus 5% Pferdeserum.

Die unter diesen Bedingungen angestellten Versuche ergaben die in der folgenden Tabelle 1 niedergelegten Resultate. Es bedeutet: + „gewachsen", 0 „nicht gewachsen". Der Sublimattiter gibt an, mit welcher Zahl man die $HgCl_2$-Konzentration des S. 98b-Versuches multiplizieren muß, um die $HgCl_2$-Konzentration des Sublimatversuches, bezogen auf das O-Ergebnis, zu erreichen, oder, mit anderen Worten, um wieviel die Sublimatwirkung durch den Säurezusatz verstärkt war.

Tabelle 1.

S. 98 b mit $HgCl_2$ + HCl				Sublimat ohne HCl			Sublimattiter
% $HgCl_2$	ccm konz. HCl in 100 ccm der verd. Lösg.	Zeit	Ergebnis	% $HgCl_2$	Zeit	Ergebnis	
			Colibacillus				
0.004	0,0140	10 Min.	+	0,01	10 Min.	+	Titer 3*
0.005	0,0175	10 Min.	0	0,015	10 Min.	0	
			Staphylococcus aureus				
0.01	0,035	10 Min.	+	0,8	10 Min.	+	Titer 6
0,015	0,0525	10 Min.	0	0,9	10 Min.	0	
			Milzbrandsporen				
1,5	5,25	1 Std.	+	1,5	2 Std.	+	Titer 1 bei halber Zeit
				2	1½ Std.	+	
2	7	1 Std.	0	2	2 Std.	0	

* Sublimattiter 3 besagt: Bei Zusatz von HCl war die Sublimatwirkung um das Dreifache verstärkt gegenüber $HgCl_2$ ohne HCl.

Wie die Ergebnisse zeigen, wird durch den HCl-Zusatz zum Teil schon durch ganz geringe Mengen die $HgCl_2$-Wirkung erhöht, so daß bei Coli nur ein Drittel der $HgCl_2$-Menge ohne HCl, bei Staphylokokkus nur ein Sechstel zur Erzielung des gleichen Effektes benötigt wird. Bei Milzbrandporen dagegen wird durch eine hohe HCl-Gabe nur die Zeit um die Hälfte reduziert, während die $HgCl_2$-Konzentration die gleiche ist. Hierbei ist zu bemerken, daß bei Konzentrationen über 2% $HgCl_2$ ohne HCl-Zusatz das $HgCl_2$ nur noch schwer in Lösung geht, weshalb die Zeit variiert wurde.

2. *Keimträgermethode mit Entgiftung.*

Bei dieser Methode werden die Bakterien an Glasplättchen von 4 cm Länge und 0,75 cm Breite angeklebt, indem 10 Glasplättchen nebeneinander in einer Petrischale liegend mit 5 ccm der frisch hergestellten Aufschwemmung übergossen, durchgeschüttelt und dann zum Trocknen in einen Brutschrank gebracht werden,

worin sie 20 Stunden lang bleiben. Zu jedem Versuch wurden frisch hergestellte **Plättchen verwandt. Zur Durchführung eines Versuches werden die Plättchen mit Bakterien in 10 ccm Desinficiens im Reagensröhrchen eingetragen, darauf nach Beendigung der Einwirkungszeit in 10 ccm Aq. dest. gebracht,** worin sie **10 Min. lang gespült werden, und dann in 10 ccm Schwefelammonlösung [8 Tropfen $(NH_4)_2S$ auf 10 ccm Aq. dest.] übertragen. Nach 10 Min. Entgiftung werden** die **Bakterien wieder in 10 ccm Aq. dest. gebracht und nochmals 10 Min. lang gespült. Darauf trägt man die Plättchen in 10 ccm der erwähnten Nährbouillon ein und beobachtet 7 Tage lang bei einer Temperatur von 35° C. Von Tag zu Tag werden die Ergebnisse festgestellt.**

Neben den Versuchen mit Salzsäure wurden einige Versuche durchgeführt mit Trichloressigsäure und Natriumbisulfat statt Salzsäure sowie mit Quecksilbernitrat statt Sublimat plus Salpetersäure statt Salzsäure in äquivalenten Mengen.

Tabelle 2.

S. 98 b mit $HgCl_2$ + HCl				Sublimat ohne HCl			Sublimattiter
% $HgCl_2$	ccm konz. HCl in 100 ccm der verd. Lösung	Zeit	Ergebnisse	% $HgCl_2$	Zeit	Ergebnisse	
			Colibacillus				
0,002	0,007	10 Min.	+	0,01	10 Min.	+	Titer 5
0,003	0,0105	10 Min.	0	0,015	10 Min.	0	
			Milzbrandsporen				
3	10,5	2 Std.	+	3	4 Std.	+	Titer 1 bei etwa der halben Zeit
3	10,5	3 Std.	0	3	5 Std.	0	
			Staphylococcus aureus				
0,03	0,015	10 Min.	+				Titer 75 bei ein Viertel der Zeit
0,04	0,14	10 Min.	0				
S. 98 b mit CCl_3COOH statt HCl							
0,15	0,453 g	10 Min.	+				Titer 15 bei ein Viertel der Zeit
0,2	0,604 g	10 Min.	0				
S. 98 b mit $NaHSO_4$ statt HCl				3	30 Min.	+	
0,1	0,383 g	10 Min.	+	3	40 Min.	0	Titer 20 bei ein Viertel der Zeit
0,15	0,574 g	10 Min.	0				
$Hg(NO_3)_2$ + HNO_3 konz. statt S. 98 b (äquivalente Mengen)							
0,2	0,3 ccm	10 Min.	+				Titer 10 bei ein Viertel der Zeit
0,3	0,45 ccm	10 Min.	0				

In diesen Versuchen, bei denen mit Entgiftung gearbeitet wurde, zeigte sich nun eine Wirkungssteigerung des Sublimats durch Zugabe von Salzsäure bei Coli und in ganz besonders starkem Maße bei Staphylokokken, während bei Milzbrandsporen nur die Zeitverkürzung als Vorteil zu verzeichnen ist. Aber auch die anderen angeführten Säuren und sauren Salze ergeben in den Versuchen mit Staphylokokken eine gewisse erhöhte Wirkung, wenn dieselbe auch bei weitem nicht so stark ist wie bei Salzsäure.

3. Suspensionsmethode mit Zentrifugieren und Entgiftung.

Diese besonders komplizierten Versuche wurden nur mit Staphylokokken durchgeführt.

In 10 ccm des Desinficiens von bestimmter Konzentration wurden 8 Tropfen der frisch hergestellten Bakterienaufschwemmung gegeben. Nach 4 Min. Schütteln zentrifugierte man die Bakterien 20 Minuten lang. Die Gesamteinwirkungszeit betrug in allen Versuchen 30 Min. Dann wurden die Bakterien in 10 ccm Aq. dest. gewaschen und wieder 20 Minuten lang zentrifugiert. Hierauf wurde mit 10 ccm Schwefelammon, wie bei den früheren Versuchen, entgiftet mit Zentrifugieren bei gleicher Dauer von 20 Min. Schließlich wurde nochmals in 10 ccm Aq. dest. gewaschen mit 20 Minuten langem Zentrifugieren und darauf die gesamte Restmenge der Bakterien mit 5 ccm Bouillon aufgeschüttelt und zu 20 ccm Bouillon gegeben. Die Weiterbehandlung geschah in der bereits oben beschriebenen Weise.

Auch bei dieser Versuchsdurchführung tritt wiederum eine erhöhte Sublimatwirkung durch die Salzsäurezugabe klar zutage (siehe Tabell 3a). Je schärfer in den Versuchen die Bedingungen sind, d. h. je mehr man durch Waschen, Entgiften, Zentrifugieren eine *Nachwirkung* des Desinficiens ausschließt, um so größer tritt die HCl-Wirkung hervor, und um so weniger wirksam erweist sich das $HgCl_2$ ohne HCl. Man sieht, wie leicht Sublimat zu entgiften ist (siehe auch *Klieneberger*) und durch HCl-Zusatz zu Sublimat dessen Auswaschen unterbunden werden kann. Eine 0,04proz. Lösung von S. 98b, die in 100 ccm 0,14 ccm konz. HCl enthält, tötet die Staphylokokken restlos ab, während das bei einer 3proz. Sublimatlösung ohne Salzsäure noch nicht der Fall ist. Dabei ruft die HCl-Menge von 0,14 ccm in 100 ccm keine Schädigung der Bakterien hervor, sondern erst eine wässerige Salzsäurelösung, die in 100 ccm 1,75 ccm HCl enthält, tötet Staphylokokken ab.

Tabelle 3. *Staphylococcus aureus, 30 Min. Einwirkung.*

a)

S. 98 b ($HgCl_2$ + HCl)			Sublimat ohne HCl		Salzsäure		Sublimattiter
% $HgCl_2$	ccm konz. HCl in 100 ccm der verd. Lösung	Ergebn.	% $HgCl_2$	Ergebn.	ccm konz. HCl in 100 ccm der verd. Lösung	Ergebn.	
0,03	0,105	0 u. +	3	+	1,4	+	Titer 75—100
0,04	0,14	0	über 3% fällt das $HgCl_2$ wieder aus		1,75	0	

b)

Erst HCl, dann $HgCl_2$ je 30 Min.			Erst $HgCl_2$, dann HCl je 30 Min.		
ccm konz. HCl in 100 ccm der verd. Lösung	% $HgCl_2$	Ergebn.	% $HgCl_2$	ccm HCl konz. in 100 ccm der verd. Lösung	Ergebn.
0,105	0,03	0 u. +	0,03	0,105	0 u. +
0,14	0,04	0	0,04	0,14	0

Fassen wir die Ergebnisse der Tabellen 1, 2 und 3a kurz zusammen, so ist folgendes festzustellen:

Durch Zugabe von HCl zu $HgCl_2$ wird die Sublimatwirkung um ein *Mehrfaches gesteigert.* Die Steigerung kann ganz bedeutend sein, z. B. bei Staphylokokken, wenn durch Auswaschen mit Zentrifugieren und durch Entgiftung die Versuchsbedingungen geändert werden. Die dabei durch Auswaschen des $HgCl_2$ ohne HCl für Sublimat ungünstiger ausfallenden Versuche werden bei Zugabe von HCl in das Gegenteil umgewandelt; das Sublimat mit Salzsäure zusammen zeigte jetzt eine außerordentlich hohe bactericide Wirkung. Eine Ausnahme bilden die Milzbrandsporen, bei denen keine besonders erhöhte Sublimatwirkung infolge Salzsäurezugabe festzustellen ist. Zu erklären ist diese Tatsache vielleicht dadurch, daß die Hülle der Sporen durch HCl-Zusatz weniger permeabel gemacht wird für Hg als die Umhüllung z. B. der Staphylokokken.

Außer Salzsäure, die die stärkste Steigerung der Sublimatwirkung hervorruft, wird durch andere Säuren und saure Salze wie Trichloressigsäure, Salpetersäure, Natriumbisulfat eine Wirkungssteigerung des Sublimats erzielt. Setzen wir beispielsweise die Sublimatwirkung ohne Säurezusatz bei Staphylokokken in den Keimträgerversuchen mit Entgiftung gleich 1, so beträgt sie bei Trichloressigsäure 15, bei Natriumbisulfat 20 und bei Salzsäure 75, wobei die Einwirkungszeiten ein Viertel der Einwirkungszeit bei Sublimat betragen.

Neben Sublimat werden auch andere Hg-Salze, z. B. $Hg(NO_3)_2$ durch Zusatz von HNO_3 in ihrer keimtötenden Wirkung erhöht. Bei dem angeführten Beispiel mit Quecksilbernitrat beträgt die Wirkungssteigerung des $Hg(NO_3)_2$ (in äquivalenten Mengen zu $HgCl_2$) im Vergleich zu Mercurichlorid, wenn wir die Sublimatwirkung wieder gleich 1 setzen, 10, wobei noch die Einwirkungszeit um drei Viertel der Sublimateinwirkungszeit reduziert ist.

Bei Zugabe von Säuren auch in geringen Mengen zu Sublimat kann also bei der Desinfektion an Hg wie an Zeit gespart werden.

Anschließend an die Zentrifugenversuche mit S. 98b (Tabelle 3a) wurde eine Reihe weiterer Versuche angestellt, indem man die beiden Komponenten HCl und $HgCl_2$ nacheinander einwirken ließ, und zwar einmal in der Reihenfolge HCl — $HgCl_2$ und dann in der umgekehrten Folge. Nachdem also z. B. bei der ersten Reihe mit HCl -Einwirkung zuerst in gleicher Weise, wie vorher schon beschrieben, gewaschen, entgiftet und abermals gewaschen war, ließ man, anstatt die Bakterien in Bouillon zu geben, $HgCl_2$ in entsprechender Verdünnung 30 Minuten lang mit Zentrifugieren einwirken, worauf wieder gewaschen und entgiftet wurde, um nach weiterem Waschen, alles mit 20 Minuten langem Zentrifugieren, die Bakterien in Nährbouillon zu bringen.

In der Tabelle 3b sind die Ergebnisse wiedergegeben.

In beiden Fällen, zuerst HCl, dann $HgCl_2$ und umgekehrt ist die Wirkung gleich, und die Ergebnisse sind dieselben wie bei S. 98b, wo gleiche Mengen Sublimat und Salzsäure *gleichzeitig* wirkten. Bei dem Versuche $HgCl_2$ — HCl war zu beobachten, wie die Bakterien nach der Behandlung mit Schwefelammon schwarz wurden infolge Umwandlung des $HgCl_2$ in HgS. Dies ist ein Zeichen dafür, daß das $HgCl_2$ an die Bakterien adsorbiert war, und damit kommen wir auch zu dem Wirkungsmechanismus.

Eingangs der Arbeit wurde bereits auf verschiedene Wirkungsmöglichkeiten hingewiesen. Man machte zunächst das Hg-Ion verantwortlich für die Wirkung. Die Anschauung von *Krönig* und *Paul* ist dabei folgende:

Die Wirkung von $HgCl_2$ beruht auf dem Hg-Ion; jede Zurückdrängung der Dissoziation durch Vermehrung der Cl-Ionen vermindert die Dissoziation und also die Wirkung. Danach müßte aber HCl ebenfalls die Wirkung vermindern. Die Tatsache liegt aber vor, daß NaCl die Wirkung verringert, HCl dagegen die Wirkung verstärkt.

Später suchte man in dem *Komplex-Ion* $[HgCl_4]''$, das sich bei Zusatz von Chloriden bildet, das wirksame Agens. Die *Hailer*sche Vorstellung geht von der Komplexbildung $[HgCl_4]''$ aus. Während $HgCl_2$ in kolloidem Zustande leicht adsorbierbar sei, wird der Zustand durch die Komplexbildung molekular disperser, damit aber die Adsorption und die Aufnahme in Lipoide und Eiweiß herabgesetzt. Auch nach seiner Vorstellung ist die Wirkung von NaCl gleich der von HCl, was den Tatsachen widerspricht. Bei Beurteilung aller dieser Fragen sind jedenfalls 2 Tatsachen als feststehend zu betrachten: 1. Durch Zusatz von NaCl zu $HgCl_2$ wird die Wirksamkeit des Sublimats herabgesetzt, und 2. durch Zusatz von Säuren und sauren Salzen wird die Wirkung erhöht.

Worauf beruht nun diese verstärkende Wirkung des HCl im Gegensatz zu der abschwächenden des NaCl? Keinesfalls auf den Cl-Ionen allein, denn sonst müßte NaCl wie HCl in gleichem Sinne wirken; ferner müßte durch Zugabe von NaCl zu dem Gemisch $HgCl_2$ — HCl die Wirkung noch weiter erhöht werden, was aber durch Versuche nicht festgestellt werden konnte. Daß das Cl-Ion allein nicht in Frage kommt zur Erklärung der Wirkungssteigerung, erkannte auch schon *Joachimoglu*, der deshalb das NaCl durch $NaHSO_4$ ersetzte und dabei Wirkungssteigerung feststellte. Noch stärkere Wirkung wird durch Zugabe von HCl erzielt.

Der Komplex $[HgCl_4]''$ (z. B. $HgCl_2 + 2\,NaCl = Na_2[HgCl_4]''$) kann ebenfalls allein nicht die gegensätzliche Wirkung von NaCl und HCl erklären, da beide Salze dieses Komplex-Anion bilden ($Na_2[HgCl_4]''$ und $H_2[HgCl_4]''$). Es bleibt also lediglich zunächst das H-Ion übrig,

das je nach der Konzentration mehr oder weniger Hg-verstärkend wirkt. Der Dissoziationsgrad spielt also bei den einzelnen Säuren eine große Rolle: Je größer die Dissoziation, um so stärker die Wirkung. Bei der Säure ist also die H-Ionen-Konzentration bestimmend für den Erfolg, während bei dem Sublimat nur das Hg-Ion das Wirksame sein kann. Hierfür spricht die Tatsache, daß das den Bakterien anhaftende HgS nach der Entgiftung mit Schwefelammon durch Zugabe von HCl wirksam gemacht wurde. In den Versuchen war, wie bereits erwähnt. die HgS-Bildung makroskopisch festzustellen. Wurden nun die mit HgS behafteten Bakterien untersucht, so zeigte sich, daß sie nicht abgetötet waren. Kam jetzt HCl hinzu, so trat der Tod der Bakterien ein. Das beweist, daß nur das Hg-Ion, und zwar die minimale von HgS abdissoziierte Menge, unter Mitwirkung des H-Ions für die bactericide Wirkung in Frage kommt.

Die Tatsachen zwingen zu einer Vorstellung, bei der dem H-Ion eine besondere Wirkung zukommt, und bei der das Hg-Ion, nicht aber der Hg-Komplex, seine Wirkung entfaltet. Das *Hg-Ion* muß dabei *als Kation* vorhanden und wirksam sein *und nicht im Anion* eines komplexen Quecksilbersalzes.

Jedoch zeigt der umgekehrte Versuch, wobei $HgCl_2$ erst nach der Auswaschung des zunächst zugesetzten HCl zur Anwendung kam und dabei in gleicher Weise schon in derselben großen Verdünnung wie bei umgekehrter Anordnung wirksam war, daß beide Agenzien nicht nebeneinander wirken müssen, da bei sehr gründlicher Auswaschung die leicht lösliche Salzsäure vollständig entfernt war. Die einfachste Erklärung der Wirkung der H-Ionen ist wohl die, daß sie die eiweißhaltige Bakterienhülle für die folgenden Hg-Ionen irgendwie (z. B. durch teilweise Koagulation) besser permeabel machen. Das *direkt wirkende* Agens ist das *Hg-Ion*, während das *H-Ion* für eine *Lockerung der eiweißhaltigen Bakterienhülle sorgt.* Bei Staphylokokken scheint diese Lockerung bzw. Lipoidlöslichkeit sehr weitgehend zu sein, dagegen gering bei den Milzbrandsporen. Man kann sich also den Wirkungsmechanismus, wie folgt, erklären: Das Fette und Eiweißkörper zersetzende H-Ion beeinflußt das Zellprotoplasma so, daß die Lebensvorgänge der Zelle gestört werden. War nun bereits das Hg-Ion an die Zellwand adsorbiert oder wird es erst später adsorbiert, so tritt in beiden Fällen mit der unterstützenden Wirkung des H-Ions der Zellentod leichter und schneller ein, als wenn das H-Ion seine Hilfsarbeit nicht geleistet hätte. Hg- und H-Ionenkonzentration bringen, Hand in Hand gehend, d. h. die eine von der anderen abhängig und dabei sich gegenseitig unterstützend. den Wirkungseffekt hervor.

Alle Ergebnisse kurz zusammenfassend, kann man sagen, daß die antiseptische Wirkung des Sublimats wie anderer Hg-Salze durch Zu-

satz von Säuren und sauren Salzen je nach dem Dissoziationsgrad erhöht wird, wobei Hg- und H-Ionenkonzentration sich als wirksam erweisen, sich wechselseitig unterstützen und das Hg als Kation und nicht im Anion einer komplexen Hg-Verbindung wirksam ist. Damit dürfte die seit über 25 Jahren in den Lehrbüchern immer wieder vertretene Ansicht, daß HCl ähnlich wie NaCl die antiseptische Wirkung des Sublimats zurückdränge, widerlegt und der Wirkungsmechanismus in der sauren Sublimatlösung klargestellt worden sein.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Abba* und *Rondelli*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **1**, 33. 1903. — [2]) *Behring*, Dtsch. med. Wochenschr. 1889. — [3]) *Clark*, Journ. of phys. chem. **3**, 263. 1902. — [4]) *Croner*, Lehrbuch der Desinfektion 1913. — [5]) *Frieber*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Orig. **87**, S. 254. — [6]) *Gassner*, Zeitschr. f. Pflanzenkrankh. 1925. (Wird hier demnächst erscheinen.) — [7]) *Hailer*, Weyls Handbuch d. Hyg. Bd. VIII, S. 1051. 1922. — [8]) *Joachimoglu*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 1457. — [9]) *Klieneberger*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 239. — [10]) *Krönig* und *Paul*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1897. — [11]) *Laplace*, Dtsch. med. Wochenschr 1887, S. 866. — [12]) *Linhart*, Journ. of the Americ. chem. soc. **38**, 1272. 1916. — [13]) *Nagel*, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1925, Nr. 4.

(Aus dem Bakteriologischen Institut „Pasteur“. — Direktor: *H. Liebermann*, Leningrad.)

Zur Frage des d'Herelle-Phänomens.

Von
Sophie Kasarnowsky.

Bekanntlich hat bisher keine der gegebenen Deutungen des d'Herelle-Phänomens allgemeine Anerkennung gefunden. Trotzdem die äußeren Erscheinungsformen gut untersucht sind, ist sein Mechanismus bisher verschlossen geblieben. Die von *d'Herelle* aufgestellte Theorie des lebendigen Virus findet immer mehr Gegner, und die Mehrheit der Forscher sucht das Wesen des Phänomens in einem pathologisch veränderten Stoffwechsel der Bakterienzelle. Diese Veränderung ist bekanntlich erblich und äußert sich in einer langen Reihe von Generationen (Viciation nutrive héréditaire. — *Bordet*). Alle diese Kulturen scheiden an das sie umgebende Nährmedium irgendwelche neue Produkte ihrer Lebensstätigkeit (oder normale, aber in höheren Konzentrationen — Wuchshormone — *Doerr*) ab. Bei der Filtration der Kulturen gehen diese Produkte in das Filtrat über. Eine neue normale Kultur derselben Bakterienart produziert bei Gegenwart minimaler Mengen dieses Filtrates dieselben Stoffe, wie die Mikroben, welche das Filtrat lieferten, mit anderen Worten — die normale Kultur geht in einen besonderen empfindlichen Zustand über.

Aus Analogie kann man schließen, daß der Stoffwechsel gegen das bakteriophage Lysin resistenter Mikroben verschieden ist von dem Stoffwechsel sensibler Mikroben. In den Filtraten der ersteren finden sich möglicherweise Stoffe, welche imstande sind, auch eine empfindliche Kultur resistent zu machen gegen den Bakteriophagen.

Diese Vermutung findet eine Stütze sowohl in den Untersuchungen über die Erscheinungen der Paragglutination (*Otto* und *Sukennikowa*) als auch besonders in den Arbeiten von *Schnabel*, welche das Problem der Festigkeit von Bakterien im allgemeinen betreffen.

Bei den Versuchen von *Otto* und *Sukennikowa* erhielt eine Coli-com.-Kultur, welche in einer Flexner- oder Shiga-Lysin erhaltenden Nährbouillon gezüchtet wurde, die Fähigkeit, durch Dysenterieserum bis 1 : 160 agglutiniert zu werden. Dieselben Bakterien, in einer gewöhnlichen Bouillon gezüchtet, agglutinierten nur bis 1 : 10.

In einer Reihe von Untersuchungen zeigte *Schnabel*, daß Filtrate von Kulturen, welche Resistenz gegen Sublimat erworben hatten, imstande waren, auch die normalen Ausgangsmikroben gegen dieses Reagens resistent zu machen.

Dieser Gedankengang führte nun zu dem vorliegenden Versuch: ursprünglich gegen den Bakteriophagen empfindliche Bakterien unter der Wirkung des umgebenden Mediums in resistente zu verwandeln. Die Anregung zu den nachstehenden Versuchen verdanke ich dem vor kurzem verstorbenen Prof. *Schnabel*, in dessen Laboratorium, im Robert Koch-Institut zu Berlin, wir im Frühling 1924 die ersten orientierenden Versuche anstellten.

Versuchsanordnung. Es wurden kleine Mengen (etwa 0,1 Öse) einer 24stündigen, gegen den Bakteriophagen empfindlichen Kultur von Bact. coli com. „Anopko" gezüchtet:

1. in 2 ccm Filtrat einer 24stündigen Bouillonkultur von Coli com., welche von Natur aus resistent gegen den Bakteriophagen war (Kultur 1). Das Filtrat wurde zuvor während dreier Tage auf Sterilität geprüft. Im weiteren werden wir es kurz als „Resistentes Filtrat" bezeichnen; ferner (Kontrollen)
2. in 2 ccm Filtrat einer 24stündigen Bouillonkultur, welche gegen den Bakteriophagen empfindlich war. Dieses sei als „Normales Filtrat" bezeichnet;
3. in gewöhnlicher Bouillon;
4. wurde gleichzeitig die Kultur Coli com. 1 auf gewöhnlicher Bouillon gezüchtet. Diese Kultur war, wie gesagt, von Natur aus resistent gegen den Bakteriophagen.

Nach 18—20stündigem Wachstum bei 37° werden alle 4 Kulturen täglich auf demselben Nährboden weitergezüchtet und danach täglich auf ihr Verhalten gegen den Bakteriophagen geprüft.

Letzterer sowie die Kultur Coli com. „Anopko" wurde von uns aus dem Stuhl eines genesenden Typhuskranken isoliert. Dieser Patient lag in der therapeutischen Klinik des Medizinischen Instituts in Leningrad. Dem Chefarzt der Klinik, Herrn *Tuschinsky*, und dem Adjunktarzt, Herrn *Benevolinsky*, sind wir für die Überlassung des Materials zu Dank verpflichtet.

Unser Bakteriophag ist spezifisch; gegen Bac. Coli com. dabei polyvalent. Sein Titer nach der Inaktivierung bei 85° = 1 : 1 000 000. Durch Erhitzung während 1 Stunde auf 75° wird er stark geschwächt. Bei der Einwirkung auf die empfindliche Kultur „Anopko" bekommt man resistente Kolonien.

Die Wirkung des Bakteriophagen auf Bakterien wurde nach der bekannten Auftropf-Methode auf feste Nährböden geprüft (vgl. *Otto* und *Munter*).

Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, unterscheiden sich die ersten 2 Passagen aller 4 Kulturen wenig voneinander. Der Bakteriophag wirkt ebenso wie bei den Kontrollkulturen bis zum Grenztiter auf die Mikroben, welche im resistenten Filtrat gezüchtet wurden, ein.

Von der dritten Passage ab verändert sich das Bild allmählich. Während der Titer des bakteriophagen Lysins allen Kontrollkulturen gegenüber unverändert bleibt, erleidet die im „resistenten Filtrat" gezüchtete Kultur eine Einwirkung nur bis zur Verdünnung $1 : 10^4$. Nach 4—5 Passagen zeigen endlich die im resistenten Filtrat gezüchteten Mikroben eine vollständige Festigkeit gegen den Bakteriophagen. Selbst

17. bis 23. II. 1925.

Lysinver-dünnungen	Bact. coli com „Anopko“																		Bact. coli com. N I					
	Resistentes Filtrat						Normales Filtrat						Einfache Bouillon						Einfache Bouillon					
	Passagen						Passagen						Passagen						Passagen					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Unverdünnt	+4	+4	+4	±100	0	0	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	0	0	0	0
1 : 10	+4	+4	+4	±2	0	0	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	0	0	0	0
1 : 10^2	+4	+4	+3/4	0	0	0	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	0	0	0	0
1 : 10^3	+4	+3/2	+2	0	0	0	+4	+3/4	+4	+4	+4	+4	± ∞	+3/4	+4	+3/4	+4/3	+3	0	0	0	0	0	0
1 : 10^4	+2/1	+2	±1	0	0	0	+3/4	+2	+4	+2/3	+3	+3/4	+4	+2/3	+2	+4/3	+4	+2	0	0	0	0	0	0
1 : 10^5	+2	±2	0	0	0	0	+2/1	+2	+2	+2	+2	+2	+3/4	+2/1	+2	+2	+2	+2	0	0	0	0	0	0
1 : 10^6	±1	0	0	0	0	0	±1	±5	±2	±	±3	±4	±15	±1	±	±	±6	±2	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+4 = keine Spur von Bakterienwachstum, 0 = normales Wachstum, +3 bis +1 teilweise Hemmung des Bakterienwachstums, ± taches vierges.

unverdünntes Lysin zeigt keine Wirkung.

Somit erwerben die gegen den Bakteriophagen empfindlichen Mikroben während ihres Wachstums im Filtrat einer resistenten Kultur eine Festigkeit gegen den Bakteriophagen. In der Sprache der Ehrlichschen Theorie: Die sensible Ausgangskultur verliert irgendwelche Receptoren, die zur Reaktion mit dem Lysin notwendig sind.

Diese Veränderung ist ziemlich beständig und erblich. Wenn wir die Kultur von dem resistenten Filtrat auf gewöhnlichen Agar übertrugen, bemerkten wir erst in der dritten Generation Rückkehr zum Ausgangszustand, indem die Mikroben wieder Empfindlichkeit zu zeigen begannen. So wirkte bei unseren Versuchen der Bakteriophag auf die dritte Generation schon bei der Verdünnung 1 : 1000.

Wir bezeichnen unseren veränderten Stamm, als „künstlich-resistenten“ zum Unterschied gegen den „natürlich-resistenten“, welcher infolge der Einwirkung des Bakteriophagen auf die Ausgangskultur erhalten wurde. Um zu prüfen, einerseits wie tief diese Veränderung der bakteriellen Zelle ist, und andererseits, wie weit die Identität der „künstlich“- und der „natürlich“-resistenten Stämme geht, untersuchten wir alle 3 Kulturen.

Kulturell sind die „künstlich“- und „natürlich“-resistenten Stämme identisch; sie unterscheiden sich von der Ausgangskultur durch ihr Verhalten gegen Zucker. Die ersteren entfärben die Barsikow-Nährboden weniger intensiv als die letzteren. Morphologisch sind die Kolonien und Präparate aller 3 Kulturen vollständig gleich.

Als wir uns aber zum Studium der serologischen Besonderheiten unserer Kulturen wandten, änderte sich das Bild. Als wir zwei Kaninchen immunisierten, und zwar das erste mit einer Kultur des künstlich-resistenten Stammes, das zweite mit der Ausgangskultur, erhielten wir 2 verschiedene Sera. Bei der Prüfung mit allen drei Antigenen, und zwar sowohl auf ihren Gehalt an spezifischen Agglutininen als auf ihre antikomplementären Eigenschaften, zeigte sich, daß das Serum des Kaninchens N 252, welches mit dem „künstlich“-resistenten Stamm immunisiert wurde, bis zum Grenztiter (1 : 1000) sowohl sein Antigen als den „natürlich“-resistenten Stamm agglutinierte, dagegen agglutinierte es nicht die Ausgangskultur Coli com. „Anopko“, auch nicht in einer Verdünnung 1 : 50.

Das Serum des Kaninchens N 253, welches mit der Ausgangskultur immunisiert wurde, agglutinierte dagegen die letztere vollständig bis zum Titer (1 : 2000), während die beiden anderen Antigene selbst bei der Verdünnung 1 : 50 und 1 : 100 nur schwach beeinflußt wurden (±). Bei weiterer Verdünnung erhielt man ein negatives Resultat.

Versuche, das Komplement mit dem Serum des Kaninchens N 252 zu binden, lieferten andere Resultate. Der Titer ihrer antikomplementären Eigenschaften war bei der Einwirkung auf die Ausgangskultur 0,002 und fiel bei der Reaktion mit dem „künstlich-resistenten“ Antigen auf 0,02. Das „natürlich-resistente“ Antigen nahm eine Mittelstellung ein; ihm gegenüber war der Titer des Serums 0,01.

Auf Grund aller angeführten Daten können wir somit sagen, daß es uns gelungen ist, eine gegen den Bakteriophagen sensible Kultur in eine resistente zu verwandeln, die mit dem „natürlich-resistenten“ Stamm identisch war.

Wie können wir diese Erscheinung erklären? Am einfach ten wäre die Annahme, daß während der Passagen sich im resistenten Filtrat spontan ein Bakteriophag gebildet hätte. Dann könnte natürlich das Auftreten resistenter Keime leicht erklärt werden durch die Einwirkung des spontan gebildeten bakteriophagen Lysins auf die Ausgangskultur. Die Hauptmasse der Kultur würde sich lösen und nur die resistenten Keime übrigbleiben und weiter gezüchtet werden. Tägliche Untersuchung jeder Passage widerlegten jedoch diese Vermutung. — In keiner einzigen Passage konnte der Bakteriophag nachgewiesen werden.

Nicht weniger wichtig für die Deutung dieser Erscheinung ist eine andere Kontrolle, die wir einführten. Bei der Behandlung der Mikro-

ben mit dem normalen Filtrat veränderten sie ihre Empfindlichkeit nicht.

Wir sind daher unserer Meinung nach berechtigt, aus den Befunden zu schließen, daß die von Natur aus resistenten und die empfindlichen Kulturen einen verschiedenen Stoffwechsel haben. Im Filtrat der ersteren verliert die sensible Kultur irgendwelche Bestandteile, die zur Wechselwirkung mit dem Bakteriophagen notwendig sind.

Wenn dies der Fall ist, so ist es (ohne daß wir Anspruch darauf machen, das Bakteriophagenproblem als Ganzes zu lösen) schwierig, die erhaltenen Tatsachen mit der Theorie eines lebendigen Virus in Einklang bringen, welche die Resistenz als Immunität der Bakterien gegen den Bakteriophagen ansieht[1]).

Plausibler scheint es uns, anzunehmen, daß Resistenz und Empfindlichkeit der Bakterien gegen Lysin durch die physikalisch-chemische Einwirkung des Milieus bedingt werden.

Zusammenfassung.

I. Eine gegen den Bakteriophagen empfindliche Kultur kann resistent gemacht werden, indem sie im Filtrat einer von Natur aus resistenten Kultur gezüchtet wird.

II. Künstlich resistent gemachte Bakterien können kulturell und serologisch von der Ausgangskultur verschieden sein. Sie verhalten sich vollständig analog den „natürlich"-resistenten Mikroben (erhalten durch Einwirkung des Bakteriophagen auf die Ausgangsbakterien).

Literaturverzeichnis.

[1]) *Bordet* et *Ciuca*. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 1293 und **86**. 295. — [2]) *Doerr*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30 u. 31. — [3]) *Otto* und *Munter*. Handbuch der mikr. Technik von Kraus und Uhlenhut Bd. II. — [4]) *Otto* und *Sukennikowa*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, Heft 1, S. 119. — [5]) *Schnabel*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 14. — [6]) *Hoder*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **42**, H. 3/4. S. 19.

[1]) Im März 1925, als unsere Versuche schon abgeschlossen waren, erschien in der Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **42**, H. 3/4, S. 19 eine Arbeit von *Hoder*, dem es mit Hilfe einer anderen Methodik auch gelungen ist, eine gegen den Bakteriophagen sensible Kultur in eine resistente zu verwandeln.

(Aus dem 1. Sanit.-Bakter. Institut in Charkow. — Direktor: Prof. *S. J. Zlatogoroff.*)

Beitrag zur experimentellen Begründung der Milzbrandneosalvarsantherapie.

Von
A. P. Ermilow und **Z. J. Golotina,** Charkow.

Obwohl in der russischen Literatur eine Anzahl recht günstiger Berichte über die Heilwirkung von Salvarsan (*Slobodnikow*) und Neo-Salvarsan (*Großer, Bagrow, Rosenthal, Dobromislow, Mestchaninow*) beim menschlichen Milzbrand vorliegen, wird das Mittel doch noch lange nicht allgemein angewandt, vielleicht z. T. deshalb, weil diese Heilwirkung nicht genügend experimentell begründet erscheint. Ich möchte daher im nachstehenden einige Versuche mitteilen, die die bereits vorliegenden Arbeiten von *Roos, Schiemann, Laubenheimer, Neufeld* und *Schiemann,* aus denen bereits hervorgeht, daß Salvarsan und Neosalvarsan nicht nur in vitro eine sehr starke und elektive Wirkung auf Milzbrandbacillen besitzen, sondern auch unter geeigneten Versuchsbedingungen milzbrandinfizierte Mäuse zu retten vermögen, weiterführen und ergänzen.

Ich teile nachstehend Vitro-Versuche über die Wirkung von Neosalvarsan auf Milzbrandbacillen in Bouillon bzw. destilliertem Wasser und im tierischen und menschlichen Blut mit, bei denen die Konzentrationen des Mittels denjenigen entsprechen, die bei den Dosen, die man an Patienten verwendet (0,3—0,6—0,9 g für Menschen von 60 kg.), im Blut entstehen. Dabei untersuchten wir einmal im gefärbten mikroskopischen Präparat (das aus dem Bodensatz nach Zentrifugieren angefertigt wurde), ob sich morphologische Veränderungen an den Bakterien erkennen ließen, stellten ferner durch Plattenaussaat die Zahl der lebenden entwicklungsfähigen Keime und schließlich durch subcutane Einspritzungen an Meerschweinchen die Virulenz der Keime fest.

Die Bakterienaufschwemmung stellten wir uns her, indem wir 18stündige Bouillonkultur zentrifugierten, mit Kochsalzlösung soweit auffüllten, daß die Dichte der Aufschwemmung einer Coli-Standard-Vaccine entsprach und diese Emulsion dann 1 : 350 verdünnten; bei der weiteren Verarbeitung wurde die Emulsion nochmals $^1/_3$ verdünnt, worauf sie ungefähr 5000 Keime pro 1 ccm enthielt. Jedes Versuchsröhrchen enthält 3 ccm, nämlich 1 ccm Neosalvarsanlösung, 1 ccm Bakterienemulsion und 1 ccm Nährflüssigkeit, entweder Bouillon oder defibriniertes Blut. Wie erwähnt, sollte die Salvarsankonzentration derjenigen entsprechen, die bei den üblichen Dosen von 0,3—0,6—0,9 g bei intravenöser Injektion eines Erwachsenen, dessen Blutmenge wir auf 4500 ccm annahmen, entsteht. Wir lösten 0,3 g Neosalvarsan in 150 ccm Aqua dest. und verdünnten die Lösung nochmals mit destilliertem Wasser 1 : 10. So erhielten wir eine

Verdünnung 0,3 : 1500, was dann bei Mischung mit gleichen Teilen der Emulsion und der Nährflüssigkeit im Versuchsröhrchen eine Endverdünnung 0,3 : 4500 ergab. Entsprechend wurden die beiden anderen Salvarsankonzentrationen 0,6 bzw. 0,9 : 4500 hergestellt.

Tabelle 1.

Dosis Neo-salvarsan	1 Stunde			2 Stunden			3 Stunden		
	Ausstrich-präparat	Aus-saat	Meer-schwein-chen	Ausstrich-präparat	Aus-saat	Meer-schwein-chen	Ausstrich-präparat	Aus-saat	Meer-schwein-chen
0,3	Normal	2500	lebt	Destruct	500	lebt	leeres Gesichts-feld	0	lebt
0,6	„	2500	„	„	65	„	leeres Gesichts-feld	0	„
0,9	„	1800	„	„	60	„	leeres Gesichts-feld	0	„
Kontrolle	„	∞	† 48 Std.	Normal	∞	—	Normal	∞	—

***Anmerkung*: Die Versuchsröhrchen wurden in den Brutschrank gestellt und nach 1, 2 und 3 Stunden wurde aus jedem Reagensglas 0,5 ccm auf Petrischalen mit Agar ausgegossen, welche 48 Stunden im Thermostaten blieben. Gleichzeitig wurde ein Ausstrichpräparat vom Zentrifugat angefertigt und nach *Gram* gefärbt, und die Meerschweinchen wurden subcutan am Bauch mit 0,5 ccm aus jedem Versuchsröhrchen infiziert.**

Tabelle 2.

Dosis Neosalvarsan	Zeit der Wirkung	1 Toddosis			5fache Toddosis			10fache Toddosis			100fache Toddosis		
		Ausstrich-präparat	Aussaat	Meer-schwein-chen	Ausstrich-präparat	Aussaat	Meer-schweinchen	Ausstrich-präparat	Aussaat	Meer-schwein-chen	Ausstrich-präparat	Aussaat	Meer-schwein-hen
0,3	1 Std.	—	+	—	—	+	—	·	+	—	·	+	—
	2 „	—	spärlich	—	—	+	—	·	+	—	·	+	—
	3 „	0	0	—	0	0	—	0	0	lebend	0	0	lebend
0,6	1 Std.	—	+	—	—	+	—	—	+	—	—	+	—
	2 „	—	spärlich	—	0	spärlich	—	0	spärlich	—	0	spärlich	—
	3 „	0	0	—	0	0	—	0	0	lebend	0	0	lebend
0,9	1 Std.	—	+	—	—	+	—	—	0	—	·	+	·
	2 „	0	0	—	0	0	—	0	—	—	0	0	—
	3 „	0	0	—	0	0	—	0	—	lebend	0	0	lebend
Emulsion ohne Neo-salvarsan	vorher	—	2,220	† 48 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 Std.	—	∞	·	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2 „	—	∞	·	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3 „	—	∞	·	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Anmerkung: + = Wachstum (Keimzahl etwa entsprechend der **Aussaat**). — = nicht untersucht. 0 = negatives Resultat (**Sterilität bezw. Abwesenheit** von Bakterien im mikroskopischen Präparat).

Aus den ersten zwei Tabellen ist zu schließen; a) Neosalvarsan, in vitro mit Bouillon verdünnt, tötet in Konzentrationen die am Menschen praktisch angewendet werden, erhebliche Mengen von Milzbrandbacillen ab. Der kürzeste Zeitraum der vollen Neosalvarsanwirkung in dem Sinne, daß die Platten sogar bei der Einsaat der 100fach tödlichen Dosis steril bleiben, war für alle Konzentrationen 3 St. Auch nach 1- und 2stündiger Einwirkung zeigte sich eine erhebliche Keimverminderung; so war nach 1stündiger Neosalvarsanwirkung in allen Konzentrationen die Kolonienzahl etwa gleich der Kolonienzahl in der Kontrolle vor dem Versuch, während die Abimpfung von derselben Kontrolle nach 1stündigem Aufenthalt im Thermostaten unzählige Kolonien zeigte. Die Impfungen auf Meerschweinchen aus diesen Versuchsreagensgläsern ergeben deren Überleben, während die Kontrollen mit derselben Dosis nach 48 St. tot waren. Dieses Ergebnis ist u. E. nur z. T. auf endgültige Abtötung zurückzuführen, z. T. aber als Folge einer gewissen Virulenzabschwächung unter Neosalvarsanwirkung in vitro anzusehen, wie sie wahrscheinlich auch bei der chemotherapeutischen Wirkung des Mittels im Körper eine Rolle spielen wird. Auch bei den negativen Ergebnissen der Kulturaussaaten möchten wir nicht annehmen, daß dabei immer eine vollständige Abtötung der Keime zustande gekommen ist; vermutlich spielt dabei auch die Entwicklungshemmung eine wesentliche Rolle, zumal ja bei der von uns angewandten Technik das Desinfiziens bei der Aussaat keine weitgehende Verdünnung erfahren hat. Das erschien auch bei unseren Versuchen, die einen Vergleich zwischen der Wirkung des Mittels in vivo und in vitro bezweckten, nicht erforderlich, da ja die Wirkung des Chemotherapeutikums auch im Tierkörper gewiß großenteils eine entwicklungshemmende sein wird.

Selbstverständlich können wir die Vorgänge in vivo immer nur unvollkommen durch derartige Versuchsanordnungen nachahmen. Das gilt bei unseren Versuchen vor allem auch für die Konzentrationen des Neosalvarsans. Wir haben dieselben so gewählt, daß sie der Konzentration entsprechen, die beim Menschen im Augenblick der intravenösen Einspritzung in der Blutbahn entsteht. Wie *Böcker*, auf dessen Arbeit wir verweisen, näher ausgeführt hat, sinkt der Salvarsangehalt des Blutes zuerst schnell, dann langsamer ab. Bei intravenös behandelten Menschen waren nach 2 St. noch beträchtliche Mengen, im Durchschnitt $^1/_6$ der injizierten Menge vorhanden.

In unseren Versuchen war mikroskopisch von der 2. Stunde an eine mehr oder weniger starke Veränderung der Bakterienkörper zu sehen; dabei zeigen sich Schatten von Zellen und das Bild nähert sich dem, was wir gewöhnlich in Blutausstrichen von eine zeitlang liegenden Milzbrandleichen beobachten. Das Zentrifugat nach 3 St. zeigte keine Bakterienformen mehr. Die Neosalvarsanwirkung, wie sie die Tab. 2 zeigt,

hängt direkt von seiner Konzentration und der Zeit der Wirkung ab, ist aber fast ganz unabhängig von der Menge der eingesäten Bacillen, was den Beobachtungen von *Schiemann* entspricht.

Die folgenden Versuche der 2. Gruppe unterscheiden sich von der bisherigen dadurch, daß die Verdünnung statt mit Bouillon mit defibriniertem Blut eines milzbrandempfänglichen Tieres vorgenommen wurde.

Die ersten Versuche wurden von uns mit frisch defibriniertem Blut eines Menschen angestellt. Jedesmal ging parallel ein Versuch mit Bouillonverdünnung. Dabei haben wir uns auf Versuche mit 0,6 und 0,9 Neosalvarsandosis und auf 3stündige Bebrütung beschränkt.

Tabelle 3.

Dosis Neosalvarsan		Emulsion 1 Toddosis	5fache Toddosis	10fache Toddosis	100fache Toddosis
0,6	Bouillon	0	0	0	0
	Blut	gegen 2400	viel	viel	∞
0,9	Bouillon	0	0	0	0
	Blut	gegen 2400	viel	viel	∞
Kontrolle	Blut	∞	∞	∞	∞

Die Emulsion enthielt in 0,5 ccm 2400 Keime. Tod des Kontrollschweinchens in 60 Stunden.

Anmerkung: Der Versuch wurde dreimal wiederholt.

Es zeigt sich, daß das defibrinierte Blut des Menschen irgendwie die Wirkung des Neosalvarsans hemmt, während die gleichen Konzentrationen in der Bouillon eine volle Sterilisierung sogar der 100fachen Toddosis eintrat. Hier ergibt sich die Frage, ob dabei die Organotropie des Neosalvarsans, d. h. seine Affinität zu den Formelementen des Blutes oder zu den Serumkolloiden eine Bedeutung hat. Im weiteren nahmen wir für unsere Versuche nebeneinander das Blut des Hammels, des Meerschweinchens und des Menschen; dabei wurde jede Blutprobe in 3 Reihen untersucht; a) defibriniertes Blut in toto, b) die zelligen Elemente des Blutes, die mit physiologischer Lösung gewaschen wurden, c) das Serum desselben Tieres, d) Neosalvarsan in Bouillon.

Diese Versuche, die nicht tabellarisch wiedergegeben sind, zeigen, daß das defibrinierte Blut sowie die Blutkörperchen aller 3 Tierarten die Salvarsanwirkung hemmten, ebenso das Serum des Hammels, nicht aber die Sera des Menschen und des Meerschweinchens.

Ähnliche Beobachtungen über eine schlechtere Wirksamkeit des Salvarsans in bestimmten Tiersera sind auch von *Schiemann* und *Ishiwara* mitgeteilt worden. Die Autoren fanden die Wirksamkeit des Salvarsans auf Milzbrand-, Rotlauf- und Hühnercholerabacillen besser im Kaninchen und Meerschweinchenserum als im Rinder- und Hammelserum. Die Herabsetzung der Wirkung des Salvarsans erfolgt also in gleicher Weise für die verschiedensten Erreger; es mag dahingestellt

bleiben, ob dabei eine Begünstigung des Bakterienwachstums durch das Serum oder eine indirekte Einwirkung auf das Salvarsan als Ursache anzunehmen ist. Auch bezüglich der Wirkung des Salvarsans im Kaninchenblut und Kaninchenserum haben die genannten Autoren einige Versuche (mit Rotlaufbacillen) angestellt. Sie fanden eine deutliche, allerdings nicht sehr hochgradige Herabsetzung der entwicklungshemmenden und abtötenden Wirkung des Salvarsans im Blute. Ich habe nun in einem besonderen Versuch zu ermitteln versucht, ob eine stärkere Bindung des Salvarsans durch die roten Blutkörperchen (Organotropie) nachzuweisen ist.

Tabelle 4. *(Mit Menschenblutkörperchen.)*

Dosis Neosalvarsan		1 Toddosis	10fache Toddosis	100fache Toddosis
0,3	Bouillon	0	0	0
	Emulg. Blutkörp.	∞	∞	∞
	Abguß	0	0	∞
0,6	Bouillon	0	0	0
	Blutkörperchen	Tausende	Tausende	∞
	Abguß	0	0	0
Kontrolle	Im Infektionsmoment 2000 auf 0,5 ccm	0	0	0
	Nach 3 Std.	∞	∞	∞

Anmerkung: Der Versuch wurde auch mit Blutkörpern von anderen Tieren mit denselben Resultaten wiederholt.

Um einen möglichst starken Ausschlag zu erhalten, wurden geringere Salvarsanmengen (0,3; 0,6) angewendet. Es wurden verglichen 1. die Wirkung des Salvarsans in Bouillon, 2. die Wirkung des Salvarsans in einer Blutkörperchenemulsion, 3. wurde die Salvarsanlösung mit Blutkörperchen 3 St. bebrütet, zentrifugiert und der gewonnene Abguß untersucht. Der Versuch läßt in der 3. Probe eine gewisse Verminderung der Salvarsanwirkung erkennen, die aber nur bei 100facher Virusdosis zum Ausdruck kommt. Der hemmende Einfluß der Erythrocyten auf das Salvarsan in Probe 2 ist aber bedeutend stärker, wofür durch die Annahme einer Organotropie des Salvarsans nicht eine völlig befriedigende Erklärung gegeben ist. Zur Aufklärung dieser Differenzen sind weitere Versuche beabsichtigt.

In der stärkeren Salvarsankonzentration zeigt sich aber auch in Probe 2 bei nicht zu großer Einsaat eine deutliche Keimverminderung durch Salvarsan.

Schlußsätze.

1. Neosalvarsan tötet, wenn es in Konzentrationen von 1 : 15 000 bis 1 : 50 000, die bei den therapeutischen Dosen (0,3; 0,6; 0,9) im menschlichen Blut entstehenden entsprechen, der Bouillon zugesetzt wird, sporenfreie Milzbrandbacillen.

Bei unserer Versuchsanordnung ergab die 100fache, für Meerschweinchen tödliche Dosis nach 3stündiger Einwirkung des Mittels bei Aussaat auf Agarplatten kein Wachstum und bei Verimpfung auf Meerschweinchen keine Infektion.

2. Mikroskopisch beobachtet man, je nach der Zeit der Einwirkung, Veränderungen der Färbbarkeit, Zerstörung der Bakterienformen, schließlich vollkommene Auflösung der Bacillen.

3. Im defibrinierten Blut sowie in Aufschwemmungen der Blutkörperchen vom Hammel, Meerschweinchen und Mensch, sowie im Serum des Hammels (nicht im Meerschweinchen- und Menschenserum) ist die Wirkung des Mittels im Vergleich zu den Versuchen in Bouillon stark herabgesetzt; bei stärkerer Salvarsankonzentration tritt aber auch hier eine deutliche Keimverminderung ein.

In geringerem Grade wurde die Wirksamkeit einer Neosalvarsanlösung vermindert, wenn die Blutkörperchen der Lösung zugesetzt und vor Beginn des Versuchs wieder abzentrifugiert wurden.

Literaturverzeichnis.

Böcker, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **24**, 148. 1915. — *Bettmann* und *Laubenheimer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 349. — *Neufeld* und *Schiemann*, Mikrobiol. Vereinig., 7. Tag. 1913, Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **57**, Beih., S. 183. — *Roos*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **15**, 487. — *Schiemann*. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **24**, 167. 1915. — *Schiemann* und *Ischiwara* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **77**, 49. 1914.

Der Einfluß der Ernte und Speicherung auf die Beschaffenheit von Korn, Mehl und Brot[1]).

Von
Dr. Hugo Kühl.

Bekommt das Brotkorn zur Zeit der Reife viel Regen, legt es sich, so ist eine oberflächliche Verunreinigung durch Erde selbstverständlich. Dasselbe tritt ein, wenn in einem trocknen Sommer der Wind den Staub aufwirbelt und die Ähren verstäubt. Der hohe Keimgehalt der fruchtbaren Ackererde bedingt es, daß von einer auch nur annähernd sterilen Mehlgewinnung in der Mühle nicht die Rede sein kann. Der Keimgehalt des Handelsgetreides schwankt innerhalb weiter Grenzen, *Becker*[2]) fand beispielsweise 5000—12 Millionen Keime pro Gramm, *Behrens*[3]) zählte auf einem Gramm deutschen Weizens 14 000—23 000 Bakterien, während russischer Weizen 256 000—309 000 Keime aufwies.

Eine Infektion des Kornes kann nach den Forschungen von *Lindner*[4]) und *Chrzaszer* schon zur Zeit der Blüte durch Bakterien erfolgen. Die eingewanderten Keime finden sich dann im reifen Korn in einem entwicklungsfähigen Zustande. Diese Infektion ist praktisch belanglos, verglichen mit der durch die Witterungsverhältnisse bedingten.

In Regenzeiten hat die Luft naturgemäß einen viel höheren Feuchtigkeitsgehalt als in heißen, dementsprechend auch das Korn. Bei uns hat das Getreide in besonders trockenen Jahren 12—14%, in einem normalen Erntejahre ca. 15%, in ungünstigen Jahren 16—17% und in besonders nassen Erntejahren bis 20% Wasser.

In einem zu trocken geernteten oder gelagerten Getreide werden kolloidchemische Vorgänge, welche die Atmung des ruhenden Kornes begleiten, die Backfähigkeit des Mehlkörpers erhöhen, ungünstig beeinflußt. Sengende Hitze während der Reife ist ebenso ungünstig als Regenzeit, die zum Auskeimen des Samens führen kann. Dieses bedarf einer kurzen Erklärung.

Für die Backfähigkeit des Weizenmehls ist die Qualität des Klebers von ausschlaggebender Bedeutung. Dieser ist in der Getreidefrucht nicht ursprünglich vorhanden, er entsteht als Adsorptionsverbindung beim Einteigen des Mehles aus den Eiweißstoffen Glutenin und Gliadin. Das langsam wie Tischlerleim quellende Kolloid Glutenin saugt während des Quellungsvorganges das leicht lösliche Kolloid Gliadin an, bildet

mit ihm auf rein physikalischem Wege einen ganz neuen Körper mit neuen Eigenschaften, eben den Kleber. Werden durch irgendwelche Vorgänge im lagernden Korn die Mengen der löslichen, wandernden Stofformen vermehrt oder vermindert, so wird hierdurch natürlich der Kleber in seinen Eigenschaften verändert.

Ein normalen Wassergehalt — ca. 14—15% — aufweisendes Korn wird durch das Lagern backfähiger, der Mehlkörper liefert einen qualitativ besseren Kleber.

Ein sehr trocken geerntetes und gelagertes Korn dagegen liefert ein backtechnisch geringwertiges Mehl. Wird zu trocken geerntetes Korn jedoch so gelagert, daß der Feuchtigkeitsgehalt langsam zur normalen Höhe ansteigt, so gewinnt es infolge kolloidchemischer Vorgänge die günstigen Eigenschaften, welche es zur Herstellung von Brotnahrung geeignet machen.

Wenn zur Zeit der Ernte Regen einsetzt, kann es vorkommen, daß das ausgereifte Korn infolge des zum Wachstum ausreichenden Feuchtigkeitsgehaltes auf dem Halm schon wieder zu keimen beginnt. Beim Weizen brechen drei, bei dem Roggen drei bis fünf zarte Würzelchen hervor, und fast gleichzeitig erscheint der Blattkeim.

Gelang es dem Landwirte, das Getreide noch vor dem beginnenden Auskeimen auf dem Halme einzufahren, so kann während des Lagerns doch noch ein „Auswachsen“ erfolgen, wenn der Wassergehalt des Getreides zu hoch ist. Dieser Vorgang geht natürlich rascher vor sich, wenn das Korn im Stroh lagert, wie es hier und da in kleinen Betrieben vor dem Drusch geschieht, weil sich die Frucht dann in einer feuchten Kammer befindet. Daß feucht im Stroh lagerndes Getreide sich infolge hoher Erwärmung entzünden kann und daher eine Feuersgefahr bildet, sei nur nebenbei erwähnt.

Im Handelsgetreide trifft man in feuchten Erntejahren immer mehr oder weniger „Auswuchs“ und muß dieses bei der Brotbeurteilung berücksichtigen. Durch die Bewegung des Kornes, sei sie in Silos und auf Trichterböden maschinell vorgenommen oder durch einfaches Umschaufeln der lagernden Haufen herbeigeführt, werden die Keimblättchen und Würzelchen abgestoßen. Ausgewachsenes Getreide kann man trotzdem gut erkennen. Wird durch den Keimling ein die Wurzelanlage treffender Längsschnitt geführt, so sieht man deutlich Hohlräume. Je größer diese sind, um so länger keimten die Körner.

Bezüglich der während der Keimung sich abspielenden Vorgänge sei erwähnt, daß das ruhende Korn sicher bereits das Enzym — „Glukase“ — wahrscheinlich auch die „Diastase“, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, vorgebildet enthält. Die Glukase wirkt auf die formierte Stärke des Mehlkörpers nicht ein, sie hydrolysiert erst die von der Diastase in lösliche Produkte verwandelte zu Glucose, einer vergär-

baren Zuckerart. Während der Keimung des Getreidesamens, die noch nicht äußerlich sichtbar in Erscheinung zu treten braucht, entsteht in reichlicher Menge die Diastase, welche die Stärke des Mehlkörpers zu lösen, zu Dextrinen und zu Maltose abzubauen vermag. Von einigen Forschern, so von *Brown*[5]) und *Morris* ist in keimender Gerste noch ein celluloselösendes Enzym — die Cytase — nachgewiesen. Da im Weizen und Roggenkorn während der Keimung zur Ernährung der jungen Pflanze aus den Nährstoffen des Endosperms dieselben Bedingungen vorliegen, dürfen wir dieses zellstofflösende Enzym auch im Brotgetreide annehmen. Endlich entsteht beim Keimen ein — Peptase — genanntes Enzym, welches unlösliche Eiweißstoffe in lösliche Peptone verwandelt, sogar bis zu Aminosäuren abbaut.

Bei der Keimung, während des Auswachsens, findet eine durchgreifende substantielle Veränderung des in der Praxis „Mehlkörper" genannten Endosperms statt, die sich vornehmlich in einer Anreicherung der löslichen Stofformen kund gibt. Diese bedingt selbstverständlich eine wesentliche Veränderung der Adsorptionsverbindung Kleber und eine ebenso bedeutungsvolle Verschiebung im kolloiden System Kleber—Stärke. Der Werdegang des Brotes aber ist durch zwei kolloidchemische Vorgänge charakterisiert, nämlich:

1. Glutenin + Gliadin + Fett = Kleber.
2. Kleber + verkleisterbare Stärke = Krume bzw. Brot.

Im keimenden Korn und dementsprechend auch im Auswuchsmehle haben wir mithin folgende Stoffe: Unlösliche, formierte Stärke — lösliche Stärke — Dextrine — Glucose und Maltose; ferner unverändertes Eiweiß, Peptone, Aminosäuren und Fett. Die Veränderungen des Fettes sind belanglos für die Entstehung des Klebers.

Die Enzyme haben die Aufgabe, den Mehlkörper der keimenden Pflanze als Nahrungsspeicher zu erschließen, sie sind aber auch ernährungsphysiologisch von großer Bedeutung.

Für die Backfähigkeit eines Mehles sind in erster Linie ausschlaggebend:

a) Die Qualität des Klebers. Dieser soll bei hinreichender Festigkeit dehnbar und elastisch sein.

b) Das Verhältnis von Kleber zu verkleisterbarer Stärke.

c) Die Verkleisterungstemperatur der Stärke.

Das Auswuchs haltende Getreide gibt sich bei mikroskopischer Untersuchung des Mehles in der korrodierten Stärke zu erkennen. Am Anfang der Keimung tritt — wie auch *Maurizio*[6]) betont — die Schichtung der Stärkekörner stark hervor. Im weiteren Verlaufe erkennt man strahlenförmige Spalten infolge der Lösung der Stärke und endlich radial zur Hauptachse verlaufende Kanäle. Wird ein solches Mehl verbacken, so gibt es sich unter Umständen durch eine „klitschige" Krume und eine von ihr abgebackene Kruste zu erkennen.

Ein Auswuchs haltendes Mehl läßt sich verbacken, wenn man seine leicht zu ermittelnde diastatische Kraft kennt und es mit anderen Mehlen, namentlich kleberharten, verschneidet. Diese können sogar durch die an Enzymen reichen Auswuchsmehle verbessert werden, weil der Kleber weicher und elastischer wird, seine Entstehungsbedingungen infolge der Anreicherung der löslichen Kolloide, der „Sole", wesentlich verschoben werden[7]). Infolge der Bedeutung des Problems der Verwertbarkeit des Auswuchsmehles hat sich schon der große Chemiker *Justus von Liebig*[8]) mit ihm beschäftigt. Nach seiner Ansicht löste es *Julius Lehmann* von der landwirtschaftlichen Versuchsstation zu Weidlitz bei Bautzen. *Liebig* sagt: „Weitere Untersuchungen führten ihn dahin, daß das Kochsalz die Eigenschaft besitze, den in Lösung befindlichen Kleber wieder unlöslich zu machen und ihm seine teigbildenden Eigenschaften wieder zu erteilen." Die Ursache der tatsächlich vorhandenen Kochsalzwirkung aufzuklären, blieb der kolloidchemischen Forschung vorbehalten. Das Kochsalz setzt die Löslichkeit des Gliadins herab und beeinflußt so die Bildung des Klebers. Da dieser der wichtigste Faktor im Teige ist, so wird auch dessen Bindigkeit und Geschmeidgikeit beeinflußt. Der kochsalzfreie Teig ist weich und stark gequollen, bei kleberschwachen Mehlen sogar klebrig und schmierig und steht „breit auf Gare".

Die Veränderungen des Klebers sind bei Verwendung von Auswuchsmehl, also bei starker Wirkung der Enzyme, bald günstig, bald ungünstig. Günstig, wenn ein von Natur zäher, wenig elastischer Kleber vorliegt, ungünstig aber, wenn infolge zu großer Mengen Auswuchs im Mehle eine übermäßige Anreicherung löslicher Kolloide erfolgt, wenn der Kleber zu weich oder sogar schmierig wird.

Die Wirkung des Kochsalzes ist nach meinen Untersuchungen eine zweifache:

1. Die Löslichkeit des kleberbildenden Kolloids Gliadin wird herabgesetzt, weil Anionen in bestimmter, für sie charakteristischer Konzentration Koagulation der „Sole" bedingen.

2. Die Enzymwirkung wird durch größeren Zusatz von Kochsalz — und nur ein solcher kommt in Frage — gehemmt.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Anreicherung der löslichen, beweglichen Stofformen im Mehle auch in anderer Richtung Beachtung verdient. Der Trieb ist bei Gegenwart vergärbarer Zuckerarten naturgemäß viel rascher beendet. Meistens tritt die beschleunigte Teiggärung auch in der Vergrößerung des Gebäckvolumens zutage[7]). Ernährungsphysiologisch wichtig ist der Reichtum der Getreidekeimlinge an Vitamin A.

Weit gefährlicher als der Auswuchs kann der Befall des Kornes durch niedere pflanzliche Organismen in ungünstigen Erntejahren

werden. Diese sind im naß geernteten, nicht sorgfältig vorgetrockneten Korn natürlich reichlich vorhanden. Es kann aber in heißen Erntesommern auch den lagernden Massen durch die Luftfeuchtigkeit das zum Wachstum niederer Organismen erforderliche Wasser zugeführt werden. Bei der Anlage der großen Speicher in Königsberg, die neben Silos Rieselböden besitzen, ist es berücksichtigt. Das auf dem Seewege zugeführte Getreide besitzt naturgemäß oft einen hohen Feuchtigkeitsgehalt und ist nicht lagerfest. Als solches bezeichnet man das Korn noch bei einem Gehalte von 15—16% Wasser. Steigt der Feuchtigkeitsgehalt über 16%, so muß das Korn vorgetrocknet werden.

Das ruhende Korn ist keine tote Masse, es finden infolge kolloidchemischer Vorgänge weitgehende substantielle Veränderungen statt. Das Korn atmet und dieser Vorgang ist mit einem Verlust von Mehlsubstanz verbunden, der um so größer ist, je feuchter das Korn lagert[9]). Die Wärmeentbindung begünstigt natürlich die Entwicklung der niederen Pflanzenwelt. Diese baut in ihrer enzymatischen Tätigkeit nicht nur die Stärke und das Eiweiß des Mehlkörpers ab, verwandelt Stärke in Dextrin, Zucker, Milchsäure und Buttersäure, Eiweiß in Peptone, ja in Aminosäuren, sie durchsetzt mit ihren Abbauprodukten auch die Masse des Mehlkörpers. *Ein verdorbenes Korn liefert ein verdorbenes Mehl.*

Das gemahlene Korn ist natürlich ein noch günstigerer Nährboden für Befallpilze als das durch die harte Schale geschützte ganze. Der Lagerung des Mehles ist daher noch größere Beachtung zu schenken als der des Kornes. Während dieses noch mit 15—16% Wassergehalt als lagerfest gilt, darf bei dem Mehle der Feuchtigkeitsgehalt 14% nicht wesentlich übersteigen. Ein zu feuchtes Mehl muß sorgsam vorgetrocknet werden, wenn es nicht an Backfähigkeit einbüßen soll, jedes Trocknen durch Erwärmen ist ausgeschlossen. Um ein Feuchtwerden des lagerfesten Mehles durch Wasseraufnahme aus der Luft auszuschalten, um ferner keine für das Wachstum niederer Organismen günstige Temperatur aufkommen zu lassen, müssen wir bei der Mehllagerung ganz besonders für eine gute Luftzirkulation sorgen — unter keiner Bedingung sind dumpfige Lagerräume zulässig.

Über den Einfluß der ungünstigen Ernte auf die Mikroorganismenflora der Roggen- und Weizenmehle berichtete ich in der Deutschen Vierteljahrsschrift für öffentliche Gesundheitspflege[10]). Etwas Wesentliches habe ich meinen damaligen Ausführungen nicht hinzuzufügen.

Die Schimmelpilze bedingen einen unangenehmen mulstrigen Geruch des Mehles. Die Ursache der Schimmelwucherung ist entweder in einer ungünstigen Ernte oder in einer schlechten Lagerung zu suchen. Mulstriges Mehl läßt sich gut verbacken, man erhält ein voluminöses, volles Gebäck. Dieses ist aber, trotzdem die Schimmelpilze mit, Ausnahme des Aspergillus fumigatus[11]), nicht giftig sind, minderwertig —

wenn nicht gar verdorben im Sinne des Nahrungsmittelgesetzes vom 14. V. 1879, weil durch die Schimmelpilze wertvolle Nährstoffe abgebaut und unangenehme Geschmackstoffe gebildet werden. Der Kleber scheint wenig angegriffen zu werden, es treten also keine eiweißlösenden Enzyme wirksam auf. Hierauf gründet sich auch die Backfähigkeit mulstriger Mehle. Bemerkenswert ist, daß diese sehr häufig auch reich an Milben sind und die Mehlmotte sich in ihnen wohl fühlt. In diesem Falle sind sie natürlich nicht mehr minderwertig, sondern verdorben und zur menschlichen Ernährung ungeeignet.

Da die Conidien der Schimmelpilze erheblich leichter und kleiner sind als die großen Stärkekörner des Roggens und Weizens, mithin wie der Mehlstaub in der Luft schweben, müssen wir dreierlei zur Verminderung einer Infektion während des Lagerns beachten:

1. Schnelligkeit und Stärke der Pilzwucherung werden durch den Feuchtigkeitsgehalt der ursprünglichen Substanz und durch den der umgebenden Luft wesentlich bedingt.

2. Das Temperaturoptimum der Befallpilze liegt zwischen 30 und 40°. Als Befallpilze kommen für Roggen Penicillium glaucum und Aspergillus glaucus in erster Linie in Betracht — für Weizen außerdem Rhicopus nigricans. Andere Penicillium-, Aspergillus- und Mucorarten sind als ein zufälliges Vorkommen anzusehen.

3. Der Ausmahlungsgrad des Mehles ist für den Befall ganz ohne Bedeutung.

Einige zufällige Pilzvorkommen (s. oben) sollen kurze Erwähnung finden, weil sie als „Brotkrankheiten" bezeichnete Verfärbungen der Krume bedingen. Nach *Rochard* und *Legros*[14]) verursachen Mucor mucedo und Botrytis grisea die als Kreidekrankheit bezeichnete Weißfärbung. Dieses ist nicht ganz zutreffend, denn die Mycelpolster des Mucor sind weich und duftig, vor der Sporenreife weiß, nachher grau bis schwärzlich. Die eigentliche „Kreidekrankheit" wird durch Monilia variabilis hervorgerufen. Rhicopus nigricans (s. oben) führt zu schwarzen Flecken, die natürlich nichts anderes sind als Kulturen dieses Pilzes. Aspergillus glaucus und Penicillium glaucum bilden auf der Krume anfangs grüne, später grau verfärbte Rasen. Thamnidium wächst in kleinen gelben, als Flecken erscheinenden Rasen[9]).

An zweiter Stelle seien die Hefen als Befall erwähnt. Kleine wilde Hefen habe ich in ungünstig geernteten und gelagerten Mehlen ständig gefunden, häufig auch Torulahefen, die durch ihr Wachstum in ziegelrotem Rasen interessant sind. Auf das natürliche Vorkommen wilder Hefen im Mehl gründet sich ja im wesentlichen die Gewinnung des Sauerteiges.

Das größte Interesse beanspruchen in backtechnischer und hygienischer Hinsicht die Spaltpilze, namentlich die äußerst widerstands-

fähigen Erdbakterien, welche ankünden, daß das Korn während der Reife mit Erde beschmutzt wurde.

Die Buttersäurebakterien und Erreger des Fadenziehendwerden sind typische Erdbakterien, Sporenbildner, welche in der Erdkrume reichlich vorhanden, in nassen und heißen Erntejahren auf das Korn gelangen. Am häufigsten treten die der Gruppe „Mesentericus“ angehörenden Erreger des „Fadenziehendwerden“ auf. Als Sporogene werden sie im Backprozeß nicht abgetötet, weil die Temperatur im Innern des Brotes nicht wesentlich über 100° steigt, wenn auch die Backhitze bei großen Gebäcken 225—250° beträgt. Es tritt zu Beginn des Krankheitsprozesses ein aromatischer Buttersäureestergeruch auf, die Krume wird stellenweise infolge einer Dextrinierung klebrig und schließlich geradezu schleimig. Da die Erdbakterien nur auf neutralen oder schwach alkalischen Nährböden gut gedeihen, niemals aber im Gegensatze zu den acidophilen Milchsäurebakterien, welche relativ große Mengen Milchsäure ertragen, auf stark sauren vorwärts kommen, so kann man aus einem den Bacillus mesentericus enthaltenden Mehle ein einwandfreies Brot backen, wenn man sauer einteigt. Voraussetzung ist natürlich, daß das Mehl selbst noch nicht zersetzt ist, den wenig angenehmen Buttersäureestergeruch noch nicht aufweist. Vielfach liest man, daß Mehle, die solche Erreger des Fadenziehendwerden enthalten, mit Essig eingeteigt werden müssen. Das ist aus hygienischen und backtechnischen Gründen falsch. Größere Mengen Essigsäure sind ein physiologisches Gift, sie hemmen die Gärkraft der Hefe. Ich habe ein Jahr hindurch die Hefe des Hefeverbandes untersucht und stets feststellen können, daß Essigsäurebakterien haltende Hefen entweder keinen oder nur einen geringen Trieb besitzen. Aus demselben Grunde ist ein durch Essigsäurebakterien verunreinigter Sauerteig verdorben. Geringe Mengen Essigsäure schaden nicht, wirken sogar günstig in ihrer Beteiligung an der Würzebildung des Brotes, aber zur Hemmung des Wachstums der Erdbakterien ausreichende sind stets schädlich. In hygienischer Beziehung ist die Essigsäure zu vermeiden, weil sie im Gegensatz zur Milchsäure die Verdauung der Eiweißstoffe hemmt, mithin die Ausnutzung des Brotes durch unseren Organismus herabsetzt. Zum Einteigen benutze man Sauermilch oder saure Molken. Die Milchsäure ist in der von den Milchsäuregärern produzierten Menge eine Nährstoffquelle für die Hefen. Es ist durch Backversuche einwandfrei nachgewiesen, daß Milchsäuregaben bis zu 1% eine Erhöhung des Gebäckvolumens bedingen. (Vgl. *Neumann*: Brotgetreide und Brot.) In hygienischer Beziehung ist es wertvoll, daß Pepsin in milchsaurer Lösung Eiweiß in die zur weiteren Verarbeitung im Darm (Abbau zu Aminosäuren) geeignete „Solform“ zu überführen vermag.

Nach einer ungünstigen Ernte trifft man nicht selten den stärkeabbauenden Buttersäuregärer Bacillus amylocyma[12]), er unterscheidet sich von dem Bacillus mesentericus dadurch, daß er die Krume nicht in eine schleimige Masse verwandelt und reine Buttersäure, also keine Buttersäureester, bildet.

Praktisch ist er nicht annähernd so wichtig als der Bacillus mesentericus, der im warmen Sommer sehr gefürchtet ist. Über das Vorkommen einer dextrinierenden Bakterie, die also in ihrer enzymatischen Beachtung ähnlich wie der Auswuchs wirkt, habe ich früher eingehend berichtet [10]).

Den Einfluß der Ernte und Speicherung auf die Beschaffenheit von Korn, Mehl und Brot wollte ich behandeln. Die große Bedeutung einer guten Speicherung ist schon frühzeitig erkannt, die Silos sind keineswegs eine moderne Einrichtung. Aus Grabmalereien der alten Ägypter, die etwa um das Jahr 1000 v. Chr. entstanden sein mögen, kennen wir ihre Kornmagazine, Gebäude, die Silozellen enthielten. In Ägypten war das Korn Zahlungsmittel — der Staat selbst Großkonsument. Im Spanischen bedeutet das Wort „Sylos“ zunächst ein bestimmtes Hohlmaß, sodann eine Getreidegrube, die eine dem „Sylos“ entsprechende Fruchtmenge fassen kann.

Die ursprünglichsten Einrichtungen für die Lagerung, Speicherung von Getreide findet man noch heute in manchen Gegenden Rußlands, Ungarns und Spaniens. Es wurden gewöhnlich Höhlen in Felsen gehauen oder Schächte in die Erde gegraben, die mit Steinen oder Lehm ausgekleidet wurden. In diese schüttete man das lose Getreide, welches alsdann mit Stroh und Erde luftdicht abgeschlossen wurde, so wie es noch heute auf der Insel Malta und in der Provinz Puglia in Süditalien gebräuchlich ist [13]).

Wie bald die Aufgabe, größere Mengen Korn zu speichern, gelöst wurde, lehrt uns die Geschichte. Zur Zeit der Cäsaren befanden sich in Rom über 250 Kornhäuser. Ägypten, Nordafrika, Kleinasien, die Randgebiete des Schwarzen Meeres und Sizilien lieferten Getreide nach Rom. Dieses mußte sachverständig gelagert werden. Es wäre uns nicht verständlich, daß die praktisch denkenden Römer die Kornspeicher der Ägypter nicht beachtet und möglichst verbessert hätten. Wir wissen, daß sie auf dem Gebiete der Müllerei bahnbrechend wirkten, praktische Mühlen konstruierten und zuerst das Mehl siebten.

Wie sorgsam die alten Römer das Korn speicherten, haben die Ausgrabungen gelehrt. So wurde in Siebenbürgen eine unter Kaiser Trojan um 110 n. Chr. erbaute Villa freigelegt, in der man Vorratskammern für Getreide fand. Dieses wurde in großen tönernen Gefäßen, in „Dolien“ aufbewahrt. Das Getreide war noch so gut erhalten, daß es sogleich auf die Mühle hätte geschickt werden können.

Als *Schliemann* das alte Troja ausgrub, fand er prachtvolle 6 Fuß hohe, aus Ton gebrannte Krüge, die „Pithoi" Homers, welche sicher zur Aufbewahrung von Getreide benutzt wurden. Da sie einerseits luftdurchlässig waren, andererseits als Keimfilter wirkten, haben sie entschieden ihren Zweck ausgezeichnet erfüllt.

Es ist die Aufgabe der Hygieniker in unserer Zeit, darüber zu wachen, daß der Lagerung von Brotgetreide im Interesse der Volkswohlfahrt die größte Beachtung geschenkt wird, daß die Errungenschaften der modernen Technik auch auf diesem Gebiete ausgewertet werden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Kühl*, Fachwissenschaftliche Vorträge. Vortrag 3 und 5. Berlin: Verlag Günther und Sohn, A.-G. — [2]) *Becker*, Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen **20**, 437 und **24**, 581. 1897. — [3]) *Behrens*, Wochenblatt d. landw. Vereins i. Großherzogtum Baden 1897. — [4]) *Lindner* und *Chrzaszez*, Wochenblatt f. Brauerei **19**, 590. 1902. — [5]) *Brown* und *Morris*, Röttgers kurzes Lehrbuch der Nahrungsmittelchemie. 2. Aufl. S. 395. — [6]) *Maurizio*, Die Nahrungsmittel aus Getreide. 2. Aufl. Bd. I, S. 28. — [7]) *Neumann, M. P.* und *Salecker*, Thiels landw. Jahrbücher 1908. **37**, 857. *Buchwald* und *M. Neumann*, Die Versuchsanstalt für Getreiteverarbeitung. Sammelbericht I. Ergänzungsband der Zeitschr. f. d. ges. Getreidewesen. Berlin 1911, S. 214. — [8]) *Liebig, Justus v.*, Chemische Briefe. Leipzig-Heidelberg 1865, S. 528. — [9]) *Hoffmann, J. F.*, Das Versuchskornhaus und seine wissenschaftlichen Aufgaben. Berlin 1904, S. 438. — [10]) *Kühl*, Deutsche Vierteljahrsschrift für öffentl. Gesundheitspflege 1913. — [11]) *Oberstein*, Naturwissenschaftl. Wochenschr. N. F. **12**, 289. 1913. — [12]) *Kühl*, Die Krankheiten des Brotes. In Hilfsbuch der Bakteriologie in der Anwendung auf die Nahrungsmittel. Wien-Leipzig: Hartleben 1920, S. 196ff. — [13]) *Mauricio*, oben [6]), S. 201. — [14]) *Rochard* und *Legros*, Ann. d'hyg. publ., industr. et soc. Sér. 2, **40**, 40.

(Aus der tierärztlichen Fakultät der Universität und der Sanitätsanstalt des Schlachthofes München.)

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Blutvergiftung der Schlachttiere und der Fleischvergiftung des Menschen?

Von
Prof. Dr. **Max Müller.**

Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der *Blutvergiftung der Schlachttiere* und der *Fleischvergiftung des Menschen* besteht, gehört zu jenen Fragen der Medizin, die immer noch umstritten sind. Eine Klärung der gegebenen Sachlage ist vom Standpunkt der Infektionslehre aus zwar eingetreten; beide Begriffe werden aber vom Standpunkte der vorbakteriologischen Zeit aus auch heute noch ideologisch aufs engste miteinander verknüpft. — Nachdem *v. Bollinger* die Unmöglichkeit des Entstehens von Abdominaltyphus durch Fleischgenuß dargelegt hatte, wurde das Entstehen der sog. Fleischvergiftungen des Menschen in jenen Tierkrankheiten gesucht, die als *Pyämie und Septikämie der Schlachttiere* bezeichnet wurden. Als besonders gefährlich wurden die *infektiösen puerperalen Erkrankungen der Rinder* angesprochen, ferner die *pyämischen und septischen Erkrankungen der neugeborenen Kälber. v. Bollinger* erklärte, daß die *Pyämie und Septikämie der Schlachttiere* für die menschliche Gesundheit wichtiger und bedeutender seien als *Milzbrand* und *Rotz,* weil erstere viel häufiger seien als letztere und das Gift durch Kochen nicht zerstört werde. Es unterläge keinem Zweifel, daß *die pyämischen und septischen Erkrankungen unserer Schlachttiere alle Charaktere gemeingefährlicher Erkrankungen an sich tragen* und demgemäß vom sanitätspolizeilichen und prophylaktischen Standpunkte aus eine durchaus andere Auffassung verdienen als ihnen bis dahin zum Schaden der menschlichen Gesundheit zuteil wurde.

Diese *Bollinger*sche *These* wurde die *wissenschaftliche* Grundlage für die durch die Ausübung der Fleischbeschau beabsichtigte Verhütung der Entstehung von Fleischvergiftungen infolge des Genusses von Fleisch *krank gewesener* Tiere. *v. Bollinger* selbst wies immer wieder auf die Notwendigkeit einer allgemeinen Regelung der Fleischbeschau auf *wissenschaftlicher* Grundlage hin und wurde hiermit einer der eifrigsten Vorkämpfer für die gesetzliche Regelung und allgemeine Einführung der Fleischbeschau im deutschen Reiche als Maßnahme der öffentlichen Gesundheitspflege.

In den Ausführungsbestimmungen A des Gesetzes betreffend die Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 3. Juni 1900, das im laufenden Jahre auf das erste Vierteljahrhundert seines Bestehens zurückblicken kann, wurde die Bollingersche These im § 33, Abs. 1, Z. 7 der Verhütung von Fleischvergiftungen beim Menschen zugrunde gelegt. Das Fleisch von Tieren mit *eitrig-jauchiger Blutvergiftung*, oder wie es in der Neufassung der Ausführungsbestimmungen A vom 10. August 1922 kurzhin heißt, das Fleisch von Tieren mit „*Blutvergiftungen*" ist als *untauglich für den Genuß des Menschen zu erachten.* Der Verdacht auf Blutvergiftungen liegt nach Absatz 3 von Ziffer 7 namentlich vor bei *Notschlachtungen* infolge von *Entzündungen des Darmes, des Euters, der Gebärmutter, der Gelenke, der Sehnenscheiden, der Klauen und der Hufe, des Nabels, der Lungen, des Brust- und Bauchfells und von Allgemeinerkrankungen im Anschluß an eitrige oder brandige Wunden.*

In der Humanmedizin ging man in der Erklärung der Entstehung von Fleischvergiftungen des Menschen infolge des Genusses von Fleisch kranker Tiere immer wieder auf die *Bollinger*sche *These* zurück. Die Veterinärmedizin legte ebenfalls bei der Ausübung der Fleischbeschau die These dem praktischen Handeln zugrunde und sucht die These auch nach der Feststellung spezifischer Infektionserreger als Ursache von Fleischvergiftungen als richtig darzulegen, ohne aber dieses Ziel bis heute erreicht zu haben.

E. Hübener[1]) leitet in seiner Monographie „Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung", das Kapitel über die Beziehungen der Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe zu Krankheiten der Schlachttiere folgendermaßen ein:

„Die alte Bollinger'sche Lehre, nach welcher die Mehrzahl der Fleischvergiftungen durch das Fleisch kranker Tiere verursacht wird, hat in der Neuzeit zwar eine Einschränkung insofern erfahren müssen, als sich die Fälle von Fleischvergiftungen nach Genuß von gesunden Tieren stammenden aber postmortal veränderten Fleisches mehr und mehr häufen, sie besteht aber im allgemeinen noch zu Recht. Trotz der seit langer Zeit durch die Erfahrung gewonnenen Erkenntnis, daß die ätiologischen Momente der Fleischvergiftungsfrage hauptsächlich in Krankheiten der Tiere wurzeln, und trotz der vor nunmehr 3 Dezennien gemachten Entdeckung, daß spezifische Bakterien die Ursache bilden, war man bis in die allerneueste Zeit noch völlig im unklaren darüber, bei welchen Tieren und Krankheiten diese Bakterien eine Rolle spielen, wie oft sie angetroffen werden und unter welchen Bedingungen sie für den Menschen gefährlich werden. Nach der Entdeckung der spezifischen Fleischvergifter hätte doch nichts näher gelegen, als auf Grund systematischer Forschungen an einem großen Material diese Fragen zu klären. Die Erfahrung hatte gelehrt und lehrt noch immer, daß in den meisten Fällen *septisch-pyämische* Erkrankungen der Schlachttiere vorliegen, die *Bollinger* schon 1880 für die menschliche Gesundheit gefährlicher als den Milzbrand und

---

[1]) *E. Hübener*, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena 1910.

den Rotz bezeichnet hatte. Die Formen, unter denen die septikämischen und pyämischen Krankheiten der Schlachttiere auftreten, sind hauptsächlich: die Polyarthritis septica der Kälber infolge septischer Nabelinfektion (septische Kälberlähme) oder die Polyarthritis pyämica (eitrige Nabelvenenentzündung, eitrige Kälberlähme), die Enteritis haemorrhagica der Kälber, Enteritis septica der Rinder, die Metritis und Mastitis septica der Kühe, die Peritonitis und Pleuritis, Perikarditis septica, septisch infizierte Wunden und Verletzungen, die Osteomyelitis haemorrhagica und purulenta, Pyämien im Gefolge von Schweineseuchen und eitrigen Pneumonien (s. *Edelmann*, Fleischhygiene). Wieviel aber von den zahlreichen Fällen solcher Erkrankungen, denen jährlich Tausende von Schlachttieren zum Opfer fallen, auf das Konto der in Rede stehenden Bakterien zu setzen sind, wieviel durch andere Bakterien verursacht werden, welcher Natur diese Bakterien sind, ob und welche Bedeutung sie für den Menschen haben, darüber wurden Untersuchungen nicht angestellt."

Hübener erachtet also die Bollingersche Lehre als zu Recht bestehend und erblickt ebenfalls in der Ausschaltung der aufgezählten septisch-pyämischen Erkrankungen der Schlachttiere eine für die Verhütung der Fleischvergiftungen des Menschen geeignete Grundlage, hinsichtlich deren er damals lediglich zu bemängeln hatte, daß bakteriologische Untersuchungen noch nicht genügend festgestellt haben, wieviele Fälle von Pyämie und Septikämie der Schlachttiere auf das Konto spezifischer Infektionen mit Bakterien der Paratyphus- und Enteritisgruppe zu setzen sind.

Die Verhütung von Fleischvergiftungen des Menschen unter Zugrundelegen der Bollingerschen These hat aber immer wieder Mißerfolge hinsichtlich der Wirksamkeit der Fleischbeschau insofern zu verzeichnen gehabt, als *trotz der Ausschaltung des Fleisches mit den Erscheinungen der Blutvergiftung, Fleischvergiftungen beim Menschen auftreten, die auf den Genuß des Fleisches krank gewesener Tiere zurückzuführen sind.*

Auch *O. Lentz*[1]) hat in einer Abhandlung über Fleischvergiftungen in dieser Zeitschrift die Anschauung von dem Entstehen der Fleischvergiftungen aus den septisch-pyämischen Krankheiten der Schlachttiere vertreten und fernerhin das Auftreten von Fleischvergiftungen damit zu belegen versucht, daß diese durch die *Nachlässigkeit* einzelner Tierärzte entstanden seien, die trotz offensichtlicher *septischer* Erkrankungen das Fleisch solcher Tiere als genußtauglich abgestempelt hätten.

Um Verstöße gegen die gegebenen Bestimmungen zu verhindern, meint *Lentz*, müsse gefordert werden, daß das Schlachtvieh- und Fleischbeschaugesetz dahin abgeändert wird, daß, „abgesehen von Tieren, die wegen ganz frischer Verletzungen notgeschlachtet werden müssen, das Fleisch aller notgeschlachteten Tiere vor der Freigabe zum menschlichen Genuß einer bakteriologischen Untersuchung unterworfen werden muß, und daß Verstöße gegen diese Vorschrift unnachsichtlich durch

[1]) *O. Lentz*, Über Fleischvergiftungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**. 321.

Amtsenthebung geahndet werden. Die vom Reichsamt des Innern auf Grund einer dort am 20. IX. 1913 abgehaltenen Besprechung geforderte Ausdehnung der bakteriologischen Untersuchung des Fleisches lediglich auf solche Schlachttiere, bei denen der *Verdacht einer eitrigen oder jauchigen Blutvergiftung* vorliegt und namentlich auf Notschlachtungen infolge akuter Entzündungskrankheiten genüge, wie ein Blick auf Tab. 3 der Abhandlung lehre, in keiner Weise. *Lentz* sagt weiter:

„Zwar werden wir auch bei Erfüllung meiner obigen Forderung noch keine volle Sicherheit haben, daß alles infektiöse Fleisch ausgeschaltet wird, da, wie auch unser Fall 1923 Nr. 4 lehrt, bisweilen in infiziertem Fleisch so wenig Keime vorhanden sind, daß sie einer einfachen bakteriologischen Untersuchung ohne Anwendung zeitraubender Anreicherungsverfahren entgehen und hinterher doch noch Vergiftungen setzen können. Aber solche Fälle werden doch immer recht selten bleiben. Jedenfalls wird so das Menschenmögliche getan werden, um die Verwendung infizierten Fleisches zu menschlichem Genuß zu verhindern."

Es ist zweifelsohne richtig, daß mit Hilfe der bakteriologischen Fleischuntersuchung erkannt werden kann, ob das Fleisch und die Organe eines Schlachttieres mit Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe infiziert sind. Auch haben ja die von den verschiedenen Seiten ausgeführten Untersuchungen über das *Vorkommen* von Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe bei *Schlachttieren* gezeigt, daß diese Infektionen sich auch bei den Schlachttieren ebenso wie beim Menschen in der verschiedensten Art und Weise auswirken können, wie die Untersuchungen von *Salmon* und *Smith* (1885), *Jensen*, *Damman* und *Stedefeder*, *Uhlenhuth* und *Hübener*, *Glässer*, *Miessner*, *Pfeiler*, *Standfuß*, *Karsten* u. a., um einige Namen zu nennen, ergeben haben. Alle diese Untersuchungen haben aber eines *nicht* erzielen können: sie haben die Richtigkeit der Bollingerschen These, daß die Fleischvergiftungen des Menschen aus den pyämischen und septischen Erkrankungen der Schlachttiere entstehen, *ebensowenig* zu beweisen vermocht, wie aus der Anwendung der Bollingerschen These *in der Praxis* die Fleischvergiftungen beim Menschen zu *verhüten* waren und *zu verhüten sind.* Es blieb also von diesen Gesichtspunkten ausgehend ein nicht geklärter Widerspruch bestehen, auf den auch die Mißerfolge in der Praxis zurückzuführen waren.

Wenn *Hübener* in seiner Monographie S. 55 schreibt, es seien erst in allerneuester Zeit die so wichtigen bakteriologischen Untersuchungen des Fleisches kranker oder notgeschlachteter Tiere *ohne Beziehungen zu den Fleischvergiftungen* wieder aufgenommen worden, so ist diese Auffassung nur verständlich, wenn man die Abhängigkeit des wissenschaftlichen Denkens dieser Autoren von der *Bollinger*schen *Lehre* berücksichtigt. Wer die Bollingersche These als mit den Erfahrungen aus der

Praxis nicht übereinstimmend ablehnt, für den bekundet das Nichtauffinden von Fleischvergiftungsbakterien in Fleisch und Organen kranker und notgeschlachteter Tiere *nicht*, daß diese Untersuchungen *ohne* Beziehungen zu den Fleischvergiftungen ausgeführt wurden, sondern umgekehrt, daß die Fleischvergiftungen des Menschen mit diesen untersuchten Fällen *gar nicht in Zusammenhang zu bringen waren*. Mit anderen Worten, *daß die Bollinger*sche *These eine falsche Voraussetzung für eine beabsichtigte Beweisführung ist.*

Aber die Bollingersche Lehre war so zum Range eines wissenschaftlichen Dogmas erhoben worden, daß diese Lehre ja bis heute immer wieder als angeblich richtig und brauchbar für die Fleischbeschau hingestellt wird, *trotzdem sie sich immer wieder als nicht beweisbar vom Standpunkte der Infektionslehre und nicht wirksam vom Standpunkte der praktischen Handhabung der Fleischbeschau erwiesen hat.*

Ich habe in meiner Monographie *über die Beziehungen der Notschlachtungen zu den Fleischvergiftungen und das Wesen des sog. septischen Beschaubefundes*[1]) erstmalig dargelegt, warum die *Bollinger*sche *These* sich als *unbrauchbar für die Verhütung von Fleischvergiftungen* des Menschen erweist. Bei meinen umfangreichen Nachprüfungen der seitens der Tierärzte auf Grund der Blutvergiftungslehre als *gemeingefährlich* angesprochenen *septischen* Beschaubefunde erwiesen sich *alle Fälle von mehreren Hundert Untersuchungen als frei von Bakterien der Paratyphusgruppe und demgemäß als nicht geeignet, beim Menschen Fleischvergiftungen in Form von Paratyphusinfektionen zu erzeugen.*

Der Satz, daß die *pyämischen und septischen* Erkrankungen unserer Schlachttiere alle Charaktere gemeingefährlicher Erkrankungen in sich tragen, erwies sich demnach vom Standpunkte der Spezifitätslehre aus als *vollkommen falsch und demzufolge auch als unbrauchbar für eine wirksame Verhütung der Fleischvergiftungen beim Menschen.*

Der *septische Beschaubefund*, die *anatomische Blutvergiftung* der Schlachttiere, die entsprechend dem Grade der an den Organen und dem Fleische zutage tretenden Veränderung als schädlich und gemeingefährlich für den Menschen erachtet wurde, *erwies sich als unschädlich und nicht gemeingefährlich beim Fleischgenuß für den Menschen. Der septische Beschaubefund war der Folgezustand der akzidentellen Wundinfektion der Schlachttiere mit den ubiquitären Schmutzbakterien und nichtspezifischen Wundinfektionserregern*, deren Fernhalten von Wundflächen der Tiere unter den in Ställen obwaltenden Verhältnissen nur in besonders gelagerten Fällen möglich ist.

[1]) *M. Müller*, Über die Beziehungen der Notschlachtungen zu den Fleischvergiftungen und das Wesen des sogenannten septischen Beschaubefundes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **8**, Heft 4 und 5. 1910.

Hiermit trat eine für die Fleischbeschau zunächst paradox erscheinende Tatsache zutage, daß das *Fleisch von Tieren mit Septikämie und Pyämie, mit anatomischer Blutvergiftung entgegen der Bollinger*schen *These nicht gemeingefährlich und schädlich, sondern unschädlich war*, ohne daß aber hieraus die Zulassung solchen Fleisches zum Genuß für den Menschen ohne weiteres zu folgen wäre.

Andererseits trat die für die praktische Handhabung der Fleischbeschau äußerst wichtige ebenfalls paradox erscheinende Tatsache immer wieder zutage, daß *durch die Fernhaltung des Fleisches von Tieren mit Blutvergiftung, die anatomisch diagnostiziert wurden, die Fleischvergiftungen des Menschen, die vom kranken Tiere herkamen, nicht verhindert werden konnten.*

Ein Zusammenhang zwischen der Septikämie und Pyämie der Schlachttiere und der Fleischvergiftung des Menschen bestand also nicht. Diese Tatsache schien mit der auf *pathologisch-anatomischer* Grundlage aufgebauten Fleischbeschau unvereinbar zu sein, und es ist daher auch weiter nicht verwunderlich, wenn mein Bestreben, die Blutvergiftungslehre völlig von der Infektionslehre zu trennen und aus der wissenschaftlichen Fleischbeschau auszuschalten, auf scharfen Widerstand seitens der Anhänger der Bollingerschen These stoßen mußte. *v. Ostertag*[1]) trat in seinem bewährten Handbuch der Fleischbeschau meinem Bestreben mit der Ansicht entgegen: der untersuchende Tierarzt würde in der Frage der Beurteilung der Septikämie und der Verhütung der Fleischvergiftungen jeden Halt verlieren, wenn er nicht die anatomischen Merkmale der Septikämie *v. Ostertags* Vorschlag gemäß jedenfalls als Grundlage des *Verdachts* auf Sepsis und Schädlichkeit des Fleisches betrachten und das Fleisch gemäß § 33, Abs. 1, Z. 7 B.B.A. als untauglich behandeln wollte, falls nicht die bakteriologische Untersuchung ergibt, daß der Verdacht unbegründet ist. — Durch den letzten Konditionalsatz schränkt *v. Ostertag* die Brauchbarkeit der Bollingerschen These allerdings selbst schon stark ein.

Die Tatsache, daß das Fleisch von Tieren mit anatomischer Blutvergiftung *unschädlich* für den Menschen zu sein pflegt, bedingt zunächst, wie schon erwähnt, in keiner Weise die Zulassung derartigen Fleisches zum Genuß für den Menschen, *weil der Begriff untauglich zum Genuß für den Menschen weit vor dem effektiven Vorhandensein einer Schädlichkeit beginnt.* Ich darf diesbezüglich auf meine Abhandlung „Der Wandel in der Begutachtung des Fleisches"[2]) verweisen. Das *substantiell veränderte* oder in seiner *Haltbarkeit durch nichtspezifische Infektionen stark*

[1]) *R. v. Ostertag*, Handbuch der Fleischbeschau. 7. Auflage. Stuttgart 1913.

[2]) *M. Müller*, Der Wandel der Anschauungen in der Begutachtung des Fleisches. Die Umschau **28**, Heft 41. 1924 und Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **33**, Nr. 30 u. 3'. 1925.

herabgeminderte Fleisch ist auch bei gegebener Unschädlichkeit als *untauglich* zum Genuß für den Menschen zu erachten. Hiermit aber ist die Frage der Verhinderung der Übertragung tierischer Paratyphusinfektionen auf den Menschen in Form von Fleischvergiftungen ja noch in keiner Weise erledigt.

Es hat sich vielmehr immer wieder gezeigt, daß sog. Fleischvergiftungen des Menschen gerade nach dem Genuß solchen Fleisches in Erscheinung traten, bei welchen infolge des *Fehlens der Erscheinungen der anatomischen Blutvergiftung* am Fleisch und den Organen die Diagnose auf *„Blutvergiftung" gar nicht gestellt werden konnte.*

Es erwies sich mit anderen Worten entgegen der Blutvergiftungslehre *solches Fleisch als außerordentlich gemeingefährlich, bei dem kein septischer Beschaubefund und keine anatomische Blutvergiftung vorlag.* Auch dieser paradox erscheinende Befund ist nicht mehr befremdend, sofern man die Tatsachen berücksichtigt, daß bei der *nichtspezifischen Infektion* stets *Fäulniserreger* in Aktion treten, deren Stoffwechselprodukte als *heftige Protoplasmagifte die Erscheinungen der parenchymatösen Degeneration an den Parenchymen der für die Beschau wichtigsten Organe und schließlich auch der Muskulatur bewirken*; *wohingegen vollvirulente Paratyphusbakterien im akuten Stadium in erster Linie neuropathisch wirken. Hierdurch treten bei Schlachttieren wohl schwere klinische Erscheinungen auf, die eine Notschlachtung angezeigt erscheinen lassen, wohingegen aber dann der Beschaubefund selbst durch den Mangel erkennbarer pathologisch-anatomischer Erscheinungen enttäuscht und zur Zulassung der verändert erscheinenden Organe des geschlachteten Tieres drängt.* Für die Begutachtung kommt hier dann gemäß § 40, Z. 6 B.B.A. *unvollkommenes Ausbluten notgeschlachteter Tiere* in Frage, demzufolge das Fleisch bestimmungsgemäß als *„minderwertig"* zum Genuß für den Menschen zuzulassen ist.

Die *Schuld für das Versagen der Fleischbeschau* in der Verhütung des Auftretens von Fleischvergiftungen, die auf den Genuß des Fleisches paratyphusinfizierter Schlachttiere zurückzuführen sind, liegt daher an dem *Aufbau der Fleischbeschaubestimmungen auf die wissenschaftlich nicht haltbare Bollinger*sche *These* und *nicht an den Sachverständigen, die bestimmungsgemäß handeln.* Auch der Versuch, die stark wankend und hinfällig gewordene Blutvergiftungslehre mit Hilfe der bakteriologischen Fleischuntersuchung neu zu stützen, kann keine Gewähr für die völlige Verhütung von Fleischvergiftungen gewähren.

Die Vorschrift, in allen irgend verdächtigen Fällen von der bakteriologischen Untersuchung des Fleisches Gebrauch zu machen, kann das Auftreten von Fleischvergiftungen ebenfalls nicht verhüten, solange die Lehre von der Bedeutung der anatomischen Blutvergiftung für die Entstehung der Fleischvergiftungen des Menschen als wissenschaftliche

Grundlage weiter bestehen bleibt, da diese Lehre die verdächtigen Fälle ja doch nicht zu ermitteln vermag, sondern gerade durchschlüpfen läßt. Es ist daher auch ganz selbstverständlich, daß strafrechtliche Verfolgungen wegen angeblicher Verfehlungen gegen die Ausführungsbestimmungen des Fleischbeschaugesetzes mit einer *Freisprechung der Sachverständigen endigen müssen, weil der Tierarzt doch nicht schuld daran ist, daß sich die auf den Menschen übertragbaren Infektionen der Schlachttiere mit Paratyphusbakterien nicht in Form der anatomischen Blutvergiftung, der parenchymatösen Degeneration der Organe und der Muskulatur der Schlachttiere äußern.* Das Problem des zooparasitären Massenparatyphus beim Menschen liegt *nicht* in der vermeintlichen Gemeingefährlichkeit der Pyämie und Septicämie der Schlachttiere, sondern in der großen Seltenheit des Vorkommens von Paratyphusinfektionen der Schlachttiere mit vollvirulenten und für den Menschen durch Fleischgenuß schädlichen Paratyphusbakterien, deren wirksame Erfassung besondere Schwierigkeiten bereitet, *weil diese Infektionen pathologisch-anatomisch nicht erkennbar sind.*

Die Nichterkennbarkeit dieser Infektionen der Schlachttiere auf pathologisch-anatomischer Grundlage verlangt zur Stellung der *Paratyphusdiagnose bei Tieren* in gleicher Weise eine *bakteriologische* Prüfung, wie die Stellung der Diagnose auf *Trichinosis* die *mikroskopische* Prüfung des Schweinefleisches notwendig macht. Der Tierarzt darf aber für die Nichterkennbarkeit der Paratyphusinfektionen bei Schlachttieren nicht verantwortlich gemacht werden. Ultra posse nemo obligatur!

Die Einführung der bakteriologischen Fleischuntersuchung in die Fleischbeschaupraxis hat mithin das Aufgeben der Blutvergiftungslehre und den Aufbau der wissenschaftlichen Fleischbeschau auf die Infektionslehre allein zur Voraussetzung, eben weil Fleisch *mit* den Erscheinungen der anatomischen Blutvergiftung als auf nichtspezifischer Wundinfektion beruhend *unschädlich* für den Menschen zu sein pflegt, wohingegen Fleisch *ohne* Erscheinungen der anatomischen Blutvergiftung in Form der *Trichinosis* oder *Paratyphussepticämie schädlich und gemeingefährlich für den Menschen sein kann.* Diese Umstellung der wissenschaftlichen Fleischbeschau auf die Infektionslehre *allein* unter Aufgabe der Blutvergiftungslehre hat aber zur Voraussetzung, *daß jeder tierärztlich geleitete Schlachthof auch in die Lage versetzt wird, Art und Grad der Infektion selbst ermitteln zu können.* Nur auf diese Weise kann die bakteriologische Fleischuntersuchung der *Fleischbeschaupraxis zweckdienlich dienstbar gemacht werden.* Der *tierärztlich geleitete Schlachthof muß Untersuchungsstelle für sich selbst und für die einer bakteriologischen Untersuchung bedürfenden Fälle von Notschlachtungen des Umgebungsbereiches sein.*

Bevor die bakteriologische Untersuchung des Fleisches aller notgeschlachteten Tiere, abgesehen von Notschlachtungen infolge ganz

Schematische Aufteilung des Begriffskomplexes „Fleisch-

Lfd. Nr.	Art der Infektionserreger	Wirkung der Infektion bei Schlachttieren	Fleischgenuß bewirkt b[…] Menschen
1	*Ubiquitäre nichtspezifische Wundinfektionserreger*	Lokale oder tiefgreifende *Wundinfektion*	*Keine Schädlichkeit d[…] nichtfaulen Fleisches*
2	*Trichinen*	*Latente Trichineninfektion*	*Trichinosis*
3	*Milzbranderreger*	*Milzbrand*	(*Milzbrand*)
4	*Bipathogene Bakterien der Paratyphus-Enteritis-gruppe*	Klinisch u. symptomatisch nicht erkennbarer *Paratyphus* (*intravitale Infektion des Fleisches*)	*Paratyphus*
5	*Rein tierpathogene Bakterien d. Paratyphusgruppe*	Lokale oder allgemeine *paratyphöse Infektion* d. Tiere	Keine Schädigung
6	*Rein menschenpathogene Bakterien der Paratyphusgruppe*	Ohne pathogene Wirkung; keine Infektion des Fleisches	Keine Schädigung
		Art der Nahrungsmittel die durch *Kontakt* infiziert werden	Genuß bewirkt beim Menschen
7	*Paratyphusbakterien*	*Fleisch*, Milch, Wasser und andere Nahrungsmittel (*postmortale Infektion d. Fleisches*)	*Paratyphusinfekt.* in ak[…] oder latenter Form
8	*Typhusbakterien*		*Typhus*
9	*Proteus-, Coli- und andere saprophytäre Bakterien*		*Infektiösen Darmkatarrh*
10	*Bacillus botulinus*	a) Fleisch, Wurst, Konserv. b) Fischfleisch	*Botulismus* *Ichthyosismus botulinus*

frischer Verletzungen, dekretiert werden kann, wie dies *Lenz* in seinen Ausführungen in dieser Zeitschrift gefordert hat, müssen also gewisse Voraussetzungen erst erfüllt werden, damit der Tierarzt die bei der Beschau nicht erkennbaren Paratyphusinfektionen überhaupt feststellen kann. Ohne Erfüllung dieser Voraussetzungen muß die Lenzsche Forderung auf unnachsichtliche Amtsenthebung der Sachverständigen, falls diese nicht das Fleisch aller notgeschlachteten Tiere, Notschlachtungen infolge frischer Verletzungen ausgenommen, der bakteriologischen Untersuchung unterwerfen, zurückgewiesen werden. Die bakteriologische Fleischuntersuchung muß erst einmal Hilfsmittel der Fleischbeschau zur Erkennung von Paratyphusinfektionen an Stelle der Blutvergiftungslehre werden. Die Einführung der mikroskopischen und bakteriologischen Fleischuntersuchung in die Fleischbeschau bildet deshalb ja auch den Auftakt zu einem neuen Zeitabschnitte der Fleischbeschau[1]).

[1]) Siehe *M. Müller*, Die Einführung der mikroskopischen und bakteriologischen Fleischuntersuchung als Auftakt eines neuen Zeitabschnittes der Fleischbeschau. Münch. tierärztl. Wochenschr. **76**, Nr. 26—29. 1925.

und Blutvergiftung" vom Standpunkt der Infektionslehre.

Gruppenbegriffliche Übersicht		Blutvergiftungslehre mit Bezug auf die vermeintliche Entstehung der Fleischvergiftung
Bei tiefgreifender Wundinfektion: *Septicämie und Pyämie* der Schlachttiere; beim geschlachteten Tiere: *septischer Beschaubefund* bzw. *anatomische Blutvergiftung*		A. *Endogene* Herkunft der Fleischvergiftungen: Die *pyämischen* und *septischen* Erkrankungen der *Schlachttiere* sollen beim *Menschen Fleischvergiftung* erzeugen. Es soll also II aus I entstehen können
onosen des Menschen bedingt durch Fleischgenuß *intravital* infizierter Schlachttiere	II. *Fleischvergiftung des Menschen* als summarischer, ätiologisch unzergliederter Begriff	
ahrungsmittelinfektionen des Menschen bedingt durch *postmortale* Infektion des *Fleisches gesunder* Schlachttiere oder anderer Nahrungsmittel		B. *Ektogene* Herkunft der Fleischvergiftungen: Neb. den endogen entstandenen Fäulnisgiften bewirken auch *postmortal* entstandene *Fäulnisgifte* Fleisch- bzw. Wurstvergiftungen

Den nicht gegebenen Zusammenhang zwischen der Septicämie und Pyämie der Schlachttiere mit der Fleischvergiftung des Menschen und die Nichtvermengbarkeit der Blutvergiftungslehre mit der Infektionslehre soll die beifolgende schematische Aufteilung des Begriffskomplexes Fleisch- und Blutvergiftung zur Darstellung bringen.

Die schematische Aufteilung des Begriffskomplexes Fleisch- und Blutvergiftung zeigt, daß zur Klärung des Begriffes Fleischvergiftung in ätiologischer Hinsicht zwei scharfe Trennungsstriche gezogen werden müssen: Zunächst müssen die *nichtspezifischen Wundinfektionen der Schlachttiere*, unter die die humorale Septicämie und Pyämie bzw. die pathologisch-anatomische Blutvergiftung fällt, *ausgeschieden werden.* Im schematischen Aufriß ist dies unter Ziffer 1 geschehen. Dieser erste Trennungsstrich zwischen der nichtspezifischen Infektion der Tiere und der Fleischvergiftung des Menschen, der unter der laufenden Nr. 1 horizontal verläuft, ermöglicht dann einen zweiten Vertikaltrennungsstrich zu ziehen, der die Blutvergiftungslehre als nicht mit der Infektionslehre vereinbar scheidet, wie dies die Absonderung der letzten

Rubrik zum Ausdruck bringt, die die Horizontalabgliederung der nichtspezifischen Wundinfektion in durchgehender Weise hier nicht zuläßt. Der Rest des Schemas enthält dann den klinischen, summarischen Begriff „*Fleischvergiftung des Menschen*", zunächst aufgeteilt in die *Zoonosen des Menschen*, die durch den Genuß *intravital* infizierten Fleisches von Schlachttieren bedingt werden, und in die *Nahrungsmittelinfektionen des Menschen*, die, soweit Fleisch in Frage kommt, durch verschiedenartige *postmortale* Infektionen des Fleisches *gesunder* Schlachttiere bewirkt werden.

Bezüglich der Zoonosen sei erwähnt, daß ursprünglich die Fleischvergiftung des Menschen, soweit das Fleisch *krank gewesener Tiere* in Frage kam, immer auf den *Milzbrand der Tiere* zurückgeführt wurde.

Die Entdeckung der *Trichinen* als gefährlichen vom Schwein stammenden Parasiten des Menschen durch *Zenker* im Jahre 1860 brachte dann das erste Licht in das Dunkel der Fleischvergiftung. Infolge des nun möglichen klaren Erkennens der Trichinenfleischvergiftungen von *Hettstädt* 1863 (160 Erkrankungen mit 28 Todesfällen) und *Hedersleben* 1865 (337 Erkrankungen mit 101 Todesfällen) wurde die in Norddeutschland mit Einführung der Gewerbefreiheit mehr und mehr verfallen gewesene Fleischbeschau auf der Grundlage der *mikroskopischen Untersuchung des Schweinefleisches* wieder neu aufgebaut. Mit der Klarlegung der Ätiologie des Milzbrandbacillus durch *R. Koch* schwand dann mehr und mehr die Bedeutung des Milzbrandes als ehemalige vermeintliche Hauptursache der Fleischvergiftung des Menschen, bis gelegentlich der *Frankenhausener Fleischvergiftung* im Jahre 1888 erstmalig die weitere Ätiologie der Fleischvergiftungen durch *Gärtner* klargelegt wurde. Die Lehre von der Bedeutung der anatomischen Blutvergiftung für die Entstehungsmöglichkeit von Fleischvergiftungen saß aber zu fest, als daß auch die ätiologische Erfassung der spezifischen Erreger weiterer Fleischvergiftungen die alte Lehre von der Beziehung der Blutvergiftung der Schlachttiere zur Fleischvergiftung des Menschen hätte ins Wanken bringen können. Schon bei der Frankenhausener Fleischvergiftung zeigten Fleisch und Organe des der Fleischbeschau unterstellt gewesenen Rindes *keine Erscheinungen der Sepsis bzw. der anatomischen Blutvergiftung*. Ebenso trat bei weiteren Fleischvergiftungen immer wieder die Unmöglichkeit in Erscheinung, *pathologisch-anatomisch die Infektionen mit sog. Fleischvergiftungsbakterien erkennen zu können*. Der Zeitgeist des medizinischen Denkens gestattete eben noch nicht das offene Zugeständnis, daß gesund *erscheinendes* Fleisch der Schlachttiere, ähnlich wie bei der Trichinosis der Schweine, Träger von Infektionserregern sein kann, so daß die gefürchteten Fleischvergiftungen plötzlich unter dem Klageruf des Sachverständigen immer wieder in Erscheinung traten, daß das Fehlen der Erscheinungen der anatomischen Blut-

vergiftung an Fleisch und Organen keinen Anlaß zur Beanstandung gegeben habe. So blieb die Lehre von der Septicämie und Pyämie bzw. der anatomischen Blutvergiftung in den Ausführungsbestimmungen des Fleischbeschaugesetzes die wissenschaftlich-technische Grundlage bis heute. Das Verlassen der Blutvergiftungslehre bildet daher die Voraussetzung, um die Fleischbeschau, soweit die Verhütung von Fleischvergiftungen in Frage kommen soll, auf der Grundlage neuzeitlicher Erkenntnis möglichst wirksam aufbauen zu können. Dann erst kann der Verantwortungsfrage der Tierärzte bei Fleischvergiftungsfällen nähergetreten werden.

Neben die Beschau, neben die mikroskopische Untersuchung des Schweinefleisches muß die bakteriologische Untersuchung ätiologisch unklarer Fälle von Notschlachtungen treten, um das Auftreten von Fleischvergiftungen des Menschen so weitgehend als möglich verhüten zu können. Lehrsystematisch ausgedrückt lautet daher die Formel dahin, daß die Verhütung der Fleischvergiftungen des Menschen nur auf der Grundlage der *Infektionslehre allein* unter Ausschluß der Blutvergiftungslehre erstrebt werden kann. Aufgabe der Fleischbeschau ist es hierbei, die Erkrankungen der Schlachttiere, die zu Fleischvergiftungen beim Menschen Veranlassung geben können, so weitgehend als nur möglich zu erfassen.

Bei den *Nahrungsmittelinfektionen* sehen wir, wie Fleisch, Milch und Fleischprodukte *gesunder* Schlachttiere lediglich Träger und Kulturboden für Infektionserreger werden, die bei den sog. Fleischvergiftungen eine besondere Rolle spielen, aber nicht vom kranken Tiere, sondern *vom Menschen selbst* stammen. Die Verhütung dieser Fleischvergiftungen fällt in das Aufgabengebiet der amtsärztlichen Seuchenbekämpfung durch Ermittlung und Fernhalten typhus- und paratyphuskranker Personen, als auch von Dauerausscheidern und Bacillenträgern aus Fleischerei- und Lebensmittelbetrieben.

Letzen Endes besteht dann noch die Möglichkeit des Entstehens von Fleischvergiftungen infolge *Bildung giftiger Eiweißabbauprodukte bei der Durchwucherung des Fleisches mit ubiquitären Saprophyten.* Diese Fleischvergiftungen bestehen in bakteriologisch häufig unklar bleibenden Infektionen, die Darmkatarrhe verursachen, oder in dem symptomatisch prägnanter in Erscheinung tretenden *Botulismus.*

Die sog. *Fleischvergiftung des Menschen* stellt also *einen Komplex ätiologisch sehr verschiedenartiger Krankheitsformen dar*, wobei man sich klar darüber sein muß, daß die humorale Bezeichnung „*Fleischvergiftung*" *nichts-*, *viel-*, *falsch-* und *allessagend* sein kann und daher stets einer ätiologischen Präzisierung bedarf, wie dies auch das Schema zeigen dürfte.

Schließlich mag noch kurz die *Typenfrage* besprochen werden, da neuerdings das Bestreben zutage tritt, dem Typus der Paratyphus-

bakterien eine besondere Bedeutung für die Beurteilung von Fleisch paratyphusinfizierter Schlachttiere beizumessen, ohne daß hierbei bedacht wird, daß dies in der Fleischbeschaupraxis vorerst gar nicht durchgeführt werden kann.

Bevor der Typenfrage bei der praktischen Handhabung der Fleischbeschau näher getreten werden kann, muß, wie ich schon darlegte, den Schlachthöfen die Möglichkeit gegeben sein, *Art und Grad der Infektion feststellen zu können*, damit hierdurch die Paratyphusbakterien als solche zunächst einmal überhaupt ermittelt werden können.

Die *rein menschenpathogenen* Typen spielen aber in der ordentlichen Fleischbeschau keine Rolle, weil sie beim Tiere *nicht* vorkommen.

Werden andererseits im Fleisch von Tieren Paratyphusbakterien gefunden, so kann die Frage, ob diese Bakterien als rein tierpathogen oder als bipathogen aufzufassen sind, für die Frage der Beurteilung des Fleisches außer Betracht bleiben, abgesehen davon, daß die Typenfrage im Sinne *Bitters* eine rein akademische Streitfrage ohne Bedeutung für die Fleischbeschaupraxis bildet. Der *Nachweis von Paratyphusbakterien* im Fleisch von Schlachttieren macht das Fleisch nach § 33, Abs. 1, Ziff. 7 *untauglich zum Genuß für den Menschen, unbekümmert um den Typus der gefundenen Paratyphusbakterien.* Die Typisierung von Paratyphusbakterien spielt in der Fleischbeschau für die Verhütung von Fleischvergiftungen beim Menschen lediglich eine Unterfrage in der *Paratyphusfrage selbst, und zwar vom Standpunkte der Spezifitätslehre* aus. Dagegen kann die Typenfrage von gewisser Bedeutung bei der retrospektiven Untersuchung sein, sofern bei Paratyphusinfektionen des Menschen die Frage zu entscheiden ist, ob die Infektion als vom *intravital infizierten Tier* stammend zu betrachten ist oder *nicht*, welch letzteres der Befund rein menschenpathogener Typen ohne weiteres besagt. Weil aber die *bipathogenen* Typen der Paratyphusgruppe das Tierfleisch sowohl *intravital* als *postmortal* zu infizieren vermögen, besagt auch der Typus einer beim Menschen gefundenen bipathogenen Bakterienart allein nichts Sicheres dafür, ob ein intravital oder postmortal infiziertes Fleisch als ursächliches Moment für die Erkrankungen des Menschen in Frage kommt. Der einwandfreie Nachweis für die Herkunft eines bipathogenen Paratyphusbacillentypes vom Tier ergibt sich in der Regel *nur aus dem gleichzeitigen Befund des gleichen Typs im Menschen und in Fleisch und Organen eines notgeschlachteten, krank gewesenen Tieres.* Immerhin spielt aber auch in der Veterinärmedizin der Typus der gefundenen Paratyphusbakterien insofern eine Rolle, als er für die Bekämpfung von Tierkrankheiten, die durch Bakterien der Paratyphusgruppe erzeugt werden, von ausschlaggebender Bedeutung sein kann.

Das Hineintragen der Typenfrage in den Fragenkomplex der Fleisch- und Blutvergiftung wirkt aber hier für die Fleischbeschaupraxis eben-

sowenig klärend, wie das ständige ideologische Verquicken der Septicämie und Pyämie der Schlachttiere mit der Fleischvergiftung des Menschen auf der Grundlage der *Bollinger*schen These in der Fleischbeschau das zu erreichen vermocht hat, was man damit erreichen zu können glaubte. Der alte Lehrsatz, daß *die Fleischvergiftung des Menschen aus der Blutvergiftung der Schlachttiere entstehe*, ist jedenfalls mit dem medizinischen Denken auf der Grundlage der Infektionslehre *nicht* vereinbar, weil die Septicämie und Pyämie der Schlachttiere infektionstechnisch gesprochen der Folgezustand der durch Fleischgenuß auf den Menschen *nicht übertragbaren* nichtspezifischen Wundinfektion ist, wohingegen nur gewisse *spezifische* Infektionen der Schlachttiere auf den Menschen in Form der *gleichen spezifischen* Infektion übertragbar sind. Eine Selbstverständlichkeit vom Standpunkte der Infektionslehre aus! Und doch trennt sich der Mensch, wie das Kapitel Fleisch- und Blutvergiftung zeigt, von den letzten Resten humoralpathologischer Auffassung nur schwer und ungern!

(Aus der Medizinischen Klinik Königsberg i. Pr. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Matthes*.)

Beitrag zur Ätiologie der Endocarditis lenta.

Von

R. Wigand und **F. L. Bonn.**

Mit 2 Textabbildungen.

Unser recht zahlreiches Material an Fällen von Endocarditis lenta weicht im klinischen Bilde, in der Ätiologie, im kulturellen Befund und pathologisch-anatomischen Bilde nicht wesentlich von den zahlreichen Beschreibungen aus anderen Kliniken ab. Auch wir fanden bei positivem kulturellen Befund bisher stets Streptokokken, teils hämolytische, teils anhämolytische, sind aber, wie neuerdings mehr und mehr Autoren, der Meinung, daß *Schottmüller* zu weit geht, wenn er allein den Viridans als Erreger der Endokarditis anerkennt, halten vielmehr das Krankheitsbild nur klinisch für gut abgrenzbar, ätiologisch dagegen nicht auf den Streptococcus viridans beschränkt. *Adler*[1]) in Prag beschrieb unlängst einen Fall von Endocarditis lenta, wobei Coryne-Bakterien als Erreger kulturell und pathologisch-anatomisch sichergestellt wurden. Vor kurzem hatten wir Gelegenheit, einen ähnlichen Fall zu beobachten, der uns wegen der Seltenheit der bisher bekannten Fälle der Veröffentlichung wert erscheint.

Aufnahme: 16. I. 1925. 25jähr. Landwirt. Früher stets gesund. In den letzten Jahren häufig Halsentzündungen, kein Gelenkrheumatismus. Diphtherie hat er angeblich nicht gehabt. Seit einigen Wochen fühlt er sich müde, schwitzt leicht, hat unangenehme Sensationen in der Herzgegend, fiebert unregelmäßig; gelegentlich Nasenbluten.

Befund: Kräftiger Mann. Leichte Cyanose und livide Gesichtsfarbe. Keine vergrößerten peripheren Drüsen, leichte Knöchelödeme beiderseits. Keine Hautblutungen. Hirnnerven frei. Gebiß gut erhalten. *Tonsillen* groß, zerklüftet und sulzig. Ohne Pfröpfe und Beläge. Lungen außer einer leichten Stauungsbronchitis o. B. Herzgegend etwas vorgebuckelt, Herzstoß verbreitert, aber nicht hebend. Diastolisches und systolisches Schwirren. Pulsationen im Jugulum. R. H. D. Mr. 4,5, Ml. 12 cm. A. H. D. etwas vergrößert. Über allen Ostien ein rauhes systolisches Geräusch, am lautesten über der Spitze, ein lautes gießendes diastolisches Geräusch über der Aorta, am lautesten über dem unteren Sternum.

Capillarpuls und Duroziersches Doppelgeräusch. Puls regelmäßig, beschleunigt, celer. Kein Leberpuls. R.-R. 120/40. Leber und Milz gut fühlbar. Rumpel-Leede schwach positiv. Reflexe nicht gestört. — Urin: E .+ Ug. + Ub. + Sed.: zahlreiche Leukocyten, vereinzelte Erythrocyten. *Blutbild*: Hb. 60. Erythrocyten 3 940 000, Leukocyten 5900, Segmentkernige 45%, Stabkernige 9%, Lymphocyten 44,5%, Monocyten 1,5%. — Die Körpertemperatur bewegte sich zumeist zwischen 37 und 39°. Blutkultur s. u. — An der Diagnose Endocarditis lenta war klinisch kein Zweifel. Es wurden zunächst große Dosen Salicyl gegeben, ohne Nutzen. Auf tägliche Injektionen von 2% Trypaflavin 10,0 langsam Abfall der Temperatur bis auf subfebrile Zacken. Besserung des Allgemeinbefindens, Puls bleibt beschleunigt. Organ- und Urinbefund unverändert. 2. Blutkultur s. u. — Im Rachenabstrich Pseudodiphtheriebacillen. Leichte Temperatursteigerung, Eukupin; wieder Abfall auf subfebrile Temperaturen. Es wurde ein Autovaccin der Blutkeime im Hyg. Inst. hergestellt. Injektionen in steigenden Dosen in Abständen von mehreren Tagen. Nach einigen Tagen Stiche links hinten unten über dem Zwerchfell, etwas blutiger Auswurf, handtellergroße Dämpfung, Bronchialatmen, klingende kleinblasige Rasselgeräusche und pleuritisches Reiben, Temperatursteigerung bis 38,5°. Am 28. II. plötzlich Exitus. Hirnsektion verweigert.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Hauptkrankheit: Chronisch ulceröse Aortenendokarditis mit Perforation einer Klappe, Dilatation der linken Kammer, parenchymatöse Degeneration der Herzmuskulatur. Anatomische Diagnose: Ascites (100 ccm), Hydrothorax beiderseits. Dilatation des linken Ventrikels, Fettinfiltration der Herzmuskulatur; ausgedehnte hypepikardiale und hypendokardiale Blutungen, Hyperämie und Ödem aller Lungenteile; hämorrhagischer Infarkt im linken Unterlappen. Stauungsbronchitis. Halsorgane nicht seziert. Endokarditis chronica fibrosa recurrens ulcerosa aortica mit Perforation der linken Klappe. Verwachsungen der beiden anderen Klappen. Feine parietale Thromben an der Rückseite des vorderen Mitralsegels. Hyperplasie und Hyperämie der Milz, frische anämische Nekrosen der Milz. Perisplenitis adhaesiva. Fetale Nierenlappung, zahlreiche Infarktnarben in den Nieren; Cystitis catarrhalis; Stauungsgastritis und -enteritis. Ausgedehnte Blutungen unter der Leberkapsel. Trübe Schwellung der Leber, Ödem der Gallenblasenwand.

Bakteriologischer Befund: Das Ergebnis der bakteriologischen Blutuntersuchungen waren zwei gleichartige Stämme, deren Eigenschaften, soweit sie festgestellt wurden, im folgenden charakterisiert werden sollen. Es handelt sich um Pseudodiphtheriebacillen.

Betrachten wir zunächst in chronologischer Reihenfolge die Ergebnisse. Die erste Blutentnahme wurde am 20. I. gemacht. Verwandt wurden 4 Röhrchen Peptonbouillon nach *Le Blanc*; 2 Röhrchen Peptonbouillon I (= 10%) und 2 Röhrchen Peptonbouillon II (= 8%), die nach der von *Schottmüller*[2]) gegebenen Vorschrift mit je 2 ccm Patientenblut beschickt wurden. Nach 2 Tagen waren zahlreiche kleine rundliche grauweiß-gelbliche Kolonien gleicher Größe sichtbar, die eine Reinkultur darstellten und weiter auf Bouillon und Nähragar verarbeitet wurden. Die Gram-Präparate ergaben grampositive punktförmige, nicht ganz gleichgroße, hintereinander gelagerte Gebilde, die teils kurze Ketten bilden, teils stäbchenartig erschienen, dann segmentiert gefärbt waren und in keulenartigen Verdickungen ausliefen. Die Bouillonkulturen zeigten eine körnige Trübung, mit krümeligem Bodensatz, kein Häutchen, die Agarröhrchen gutes Wachstum; auf Glycerinagar kleine durchscheinende Kolonien (nach 24 Stunden). Die davon

angefertigten Gram-Präparate ergaben die gleichen Bilder, nur traten die stäbchenartigen Gebilde und die keulenartigen Elemente deutlicher hervor (Abb. 1). Deutliches Knacken beim Abglühen der Platinöse in der Flamme. Die Neissersche Polkörperfärbung und die Kontrolluntersuchung im Hyg. Inst. ergaben Pseudodiphtheriebacillen in Reinkultur (s. Abb. 2).

Da letzthin *Adler*[1]) auf einen seltenen Befund bei Endokarditis durch Coryne-Bakterien hingewiesen hatte, wurde ein Zusammenhang dieses Stammes mit der Erkrankung als diskutabel angenommen und versucht, ihn zu klären.

Zunächst wurden die Gaumenmandeln untersucht. 4. II. erster Rachenabstrich links; Originalabstrich: Haufenkokken, Kettenkokken, vereinzelte Polkörperstäbchen; Kultur (Löffler-Serum) vereinzelte Polkörperstäbchen, deren

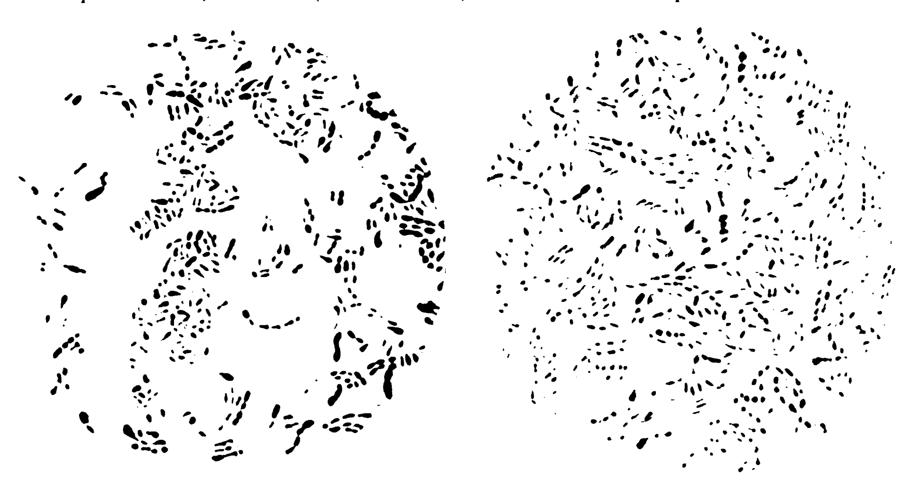


Abb. 1. Gramfärbung. Leitz Ölimmersion $^1/_{12}$; Ok. 4.

Abb. 2. Neisserfärbung. Leitz Ölimmersion $^1/_{12}$; Ok. 4.

Reinzucht aus den überwuchernden Begleitbakterien nicht gelungen ist. Rechts: Originalabstrich wie links, Kultur negativ. 10. II. zweiter Rachenabstrich: Links Originalabstrich und Kultur o. B., rechts Originalabstrich und Kultur o. B. Zugleich zweite Blutentnahme; wieder wurden 4 Peptonbouillonröhrchen beschickt. Wie beim ersten Mal fanden sich in dem gut und völlig erstarrten Serumzylinder an Form und abgeschätzter Menge genau die gleichen Kolonien. Die Bouillon war wieder feinkörnig, krümelig getrübt, auf Löffler-Serum zeigte sich gutes Wachstum; Traubenzuckeragar ließ nach 24 Stunden keine Kolonien erkennen. Die nach *Gram* und *Neisser* gefärbten Präparate ergaben die gleichen Bilder wie oben. Die Kontrolluntersuchung im Hyg. Inst. ergab ebenfalls Pseudodiphtheriebacillen. — 13. II. dritter Rachenabstrich: Links Originalabstrich und Kultur negativ. Rechts Originalabstrich: Stäbchen mit Polkörnern. Kultur nach *Neisser* negativ, nach *Gram* Stäbchen, die hinsichtlich ihrer Lagerung und segmentierten Färbung, pseudodiphtheriebacillenverdächtig erschienen.

Am 28. II. erfolgte plötzlich der Tod. Dadurch wurden weitere Nachforschungen unmöglich. Wir konnten nur noch Leichenmaterial untersuchen, leider aber daraus den gewünschten Beweis nicht erbringen. Das *Herzblut*, das nach der

*Schottmüller*schen[2]) Vorschrift aus dem rechten Ventrikel angesaugt wurde, blieb auf Peptonbouillon-Löffler-Serum und Glycerinagar 3 mal 24 Stunden steril. Auch die Aussaat der nicht erstarrten Peptonbouillon am 4. Tage auf Löffler-Serum ergab keine Keime. Milzgewebe blieb ebenfalls aerob (Bouillon, Agar) und anaerob (Traubenzuckeragar in hoher Schicht) 3 mal 24 Stunden steril. Die histologische Untersuchung des Herzfleisches und der Herzklappen kam infolge eines Versehens nicht zustande. Sie hätte wohl nach den Angaben *Adlers* befriedigenden Aufschluß geben können.

Kritik: Es handelt sich um einen Fall von septischer Endokarditis. Die bakteriologische Blutuntersuchung ergab 2 mal Reinkulturen von Pseudodiphtheriebacillen. Die Mandelabstriche ergaben ebenfalls bakterioskopisch pseudodiphtheriebacillenähnliche Stäbchen. Aber der widerspruchslose bakteriologische, serologische, tierexperimentelle und pathologisch-anatomische Beweis steht infolge einer Verkettung von widrigen Umständen aus. Dennoch halten wir mit unserer Mitteilung nicht zurück. Sie erscheint uns gerade im Hinblick auf den Befund *Adlers* mitteilenswert zu sein.

Daß die 2 mal reichlich und in Reinkultur gewachsenen Pseudodiphtheriebacillen von der Haut des Kranken stammen könnten, halten wir in Anbetracht der sorgfältigen, lange einwirkenden Desinfektionsprozedur mit Alkohol und Äther geradezu für ausgeschlossen. Zudem war gerade hier die Venenpunktion infolge des geringen Fettpolsters des Kranken außerordentlich leicht. Die Keime hätten uns bei recht zahlreichen, mit derselben Technik hergestellten Blutkulturen doch wohl auch sonst gelegentlich begegnen müssen. Verunreinigungen von Spritze oder Kanüle, die beide ad hoc unmittelbar vorher bei 130° trocken sterilisiert waren, ist ebenfalls ausgeschlossen.

Nach dem positiven Ergebnis der 2. Blutkultur neigten wir der Ansicht zu, daß die Keime die Krankheitserreger seien. Wir suchten uns die Art der „Pseudodiphtheriebacillen" als unter dem Einfluß der Körpersäfte umgewandelte, abgeschwächte echte Diphtheriebacillen zu erklären. Bezüglich des Vorkommens solcher Umwandlungen von Diphtheriebacillen sei auf die kürzlich erschienene Arbeit von *Killian*[5]) und die dort angeführten vorhergehenden Arbeiten verwiesen.

Neuerdings hat *Pesch*[3]) eine Einteilung sämtlicher Coryne-Bakterien in sechs auf kulturelle Methoden gestützte Untergruppen vorgeschlagen, welche die Variabilität der Bacillen beleuchtet.

Anhangsweise seien einige Worte über das *Le Blanc*sche[4]) hochprozentige Peptonbouillonverfahren gesagt. Wir haben seit mehreren Monaten die Methode nach dem *Schottmüller*schen Leitfaden eingeführt und den Eindruck gewonnen, daß wir mit ihm häufiger zum Ziele kommen als mit dem Blutagar-Plattenverfahren. Zwar sind die zu

bakterioskopischen Zwecken anzufertigenden Präparate etwas umständlicher zu machen als bei anderen Medien; durch Umzüchtung der Keime jedoch auf andere Nährböden lassen sich diese Schwierigkeiten überwinden. Ein etwaiger Zeitverlust wird durch die erhöhte Leistungsfähigkeit des Verfahrens vollkommen aufgewogen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Adler, H.*, Med. Klinik 1924, Nr. 49. — [2]) *Schottmüller, H.*, Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden. Urban und Schwarzenberg 1923. — [3]) *Pesch, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, Nr. 38. — [4]) *Le Blanc*, Med. Klinik 1921, Nr. 12. — [5]) *Killian*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 262.

(Aus dem Sanatorium Vurberg bei Ptuj, Slowenien, Jugoslawien.)

Ist die soziale Hygiene eine soziale oder hygienische Wissenschaft?

Von
Dr. Alex. Govsejev.

Das lebhafte Interesse für Fragen der Gesundheitsfürsorge ist besonders nach dem Weltkriege noch gestiegen. In all den Staaten, die nicht nur materielle Reichtümer, sondern auch physische Kräfte der Bevölkerung durch den Krieg verloren haben, mußten naturgemäß die Politiker, die Volkswirtschaftler und die Hygieniker ihre Aufmerksamkeit den Problemen der Erhaltung der Gesundheit der breiten Volksmassen zuwenden. Das Interesse für die Gesundheitsfürsorge derjenigen Bevölkerungsschichten, die am meisten in dieser Hinsicht bedroht sind, hat sich am Ende des 19. Jahrhunderts lebhaft geäußert und unter anderem auch darin, daß man bestrebt war, eine Anzahl der Probleme aus dem gemeinsamen Komplexe hygienischen Wissens abzusondern, um ein selbständiges Wissenschaftsgebiet unter dem Namen der „sozialen Hygiene“ zu begründen. Dieser Wissenschaft sind schon mehrere spezielle Zeitschriften gewidmet; in kurzer Zeit sind schon viele Hand- und Lehrbücher erschienen; in verschiedenen Staaten hat sich eine Anzahl von speziellen Gesellschaften gebildet, welche die Probleme der sozialen Hygiene wissenschaftlich zu erforschen suchen oder sozialhygienische Maßnahmen praktisch durchführen; die soziale Hygiene ist schon Gegenstand der Vorlesungen nicht nur an den medizinischen Fakultäten geworden, sondern auch, als ein wichtiges Element der allgemeinen Bildung, auf nicht medizinischen Hochschulen eingeführt worden.

Man könnte bei diesen Verhältnissen glauben, daß eine vollkommene Übereinstimmung darüber besteht, was die Bezeichnung — soziale Hygiene — eigentlich umfaßt, welchem Inhalte diese Wissenschaft entspricht, wodurch sie sich von der allgemeinen Hygiene unterscheidet, welche Stellung ihr in dem System der medizinischen Disziplinen gebührt, und welche Zusammenhänge sie mit Grenzgebieten verbinden.

Aber gerade auf dem Gebiete dieser Fragen sehen wir eine merkwürdige Verschiedenheit der Auffassungen bei den Vertretern der

sozialen Hygiene. Fast jeder Autor gibt seine eigene Definition, begrenzt sie nach seiner eigenen Auffassung, begreift ihre Zusammenhänge mit den Grenzgebieten anders. Das veranlaßt den Autor des im Jahre 1913 herausgegebenen Grundrisses der sozialen Hygiene *A. Fischer* zu sagen: „Mehrere Autoren, die der sozialen Hygiene oder der sozialen Medizin Hand- und Lehrbücher gewidmet haben, verfehlten das Ziel; unter den mißglückten Begriffsdeutungen hatten dann gewöhnlich (wenn auch nicht immer) die betreffenden Darlegungen zu leiden."

Indem *A. Fischer* die Definitionen der verschiedenen Autoren darlegt, stimmt er selbst keiner zu: die Definition von *Kürz* bezeichnet er als „nicht ausreichend", die von *Fürst* — als „unbrauchbar", die von *Ewald* — als „so verworren", daß er davon absieht sie zu zitieren.

Als die besten bezeichnet er die Definitionen von *Elster* und von *A. Grotjahn*, aber er hielt es für unmöglich, ihnen beizustimmen: es fehlt ihnen nach seiner Meinung ein hinreichender Hinweis, daß die Hygiene nicht nur eine Wissenschaft, sondern auch ein praktisches Betätigungsgebiet ist — sie beschreibt nicht nur Zustände und Maßnahmen, sie stellt auch Forderungen auf; diese praktische Beschaffenheit soll für die soziale Hygiene am meisten charakteristisch sein. Er selbst faßt die soziale Hygiene auf als „eine Wissenschaft von den Beziehungen zwischen den gesundheitlichen und den sozialen Verhältnissen der örtlich, zeitlich und gesellschaftlich zusammenhängenden oder sonst praktisch zusammenfaßbaren Individuen und deren Nachkommen; sie ist zugleich ein praktisches Betätigungsfeld, indem sie jeweils gegebenen Umständen entsprechende Forderungen zur Erhaltung und Vermehrung der Gesundheit von den genannten Bevölkerungsgruppen aufstellt und zu verwirklichen sucht".

Dieses Streben, die Hygiene als eine praktische Kunde aufzufassen, vernichtet die Abgrenzung zwischen der sozialen Hygiene und der öffentlichen Gesundheitsfürsorge sowie zwischen ihr und der sozialen Medizin, da eben diese zwei Disziplinen dasjenige praktische Betätigungsfeld vorstellen, das die Aufgaben der Assanierung der breiten Volksmassen, den Umständen des gegenwärtigen Moments entsprechend, löst.

A. Fischer sucht aber einen Unterschied zwischen der sozialen Hygiene, wie er sie auffaßt, und der öffentlichen Gesundheitsfürsorge am meisten darin, daß die öffentliche Gesundheitsfürsorge das gesamte Volk und die soziale Hygiene nur einzelne soziale Gruppen betrachtet. Aber er selbst gesteht, daß eine Abgrenzung dieser Disziplinen sehr schwierig ist.

„Der Gegensatz — schreibt er — zur individuellen Gesundheitspflege ist ohne weiteres klar, schwieriger dagegen ist die Abgrenzung

gegen die öffentliche Gesundheitspflege.“ Schließlich kommt er sogar dazu, daß es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen diesen beiden Disziplinen gibt: „Die Abgrenzung — sagt er — gegen die öffentliche Gesundheitspflege geschieht nur aus praktischen Gründen; man könnte auch den gesundheitspolizeilichen Teil mit dem sozialhygienischen unter dem Sammelbegriff ‚Öffentliche Gesundheitspflege‘ zusammenfassen.“ Und weiter: „Schließlich betrachte ich auch die soziale Medizin als einen Teil der sozialen Hygiene.“

Seine Auffassung der sozialen Hygiene erläutert *A. Fischer* mit einigen Beispielen, die beweisen sollen, daß dieselbe die Verhältnisse der Wirklichkeit berücksichtigt, während die Hygiene ein abstraktes Ideal in Sicht stellt. So empfiehlt die Hygiene, nach *A. Fischer*, Einfamilienhäuser, während die soziale Hygiene gesundheitsgemäß eingerichtete Mehrfamilienhäuser mit erschwinglichen Mietpreisen bevorzugt, da sie die Höhe der Mietzinse und den Schaden der Belastung des Budgets der breiten Volksmassen in Betracht zieht. Ein anderes Beispiel: Der Hygieniker verteidigt das Verbot des Verkaufes von Mitteln zur Konzeptionsverhütung, während der Sozialhygieniker diese Mittel empfiehlt, weil man sie zunächst entbehren kann.

Indessen beweisen diese Beispiele eigentlich nur, wie notwendig es ist, die Wissenschaft, die das Forschen der Erscheinungen und das Feststellen ihrer Zusammenhänge zur Aufgabe hat, gegen die Technik und Politik, die die wissenschaftlichen Schlüsse praktisch anwenden und sie zu verwirklichen suchen, abzutrennen. Nach der Auffassung von *A. Fischer* könnte man die soziale Hygiene auch als „Kompromißhygiene“ bezeichnen, und es wandelt sich der Sozialhygieniker in einen „Kompromißhygieniker“ um. Das ist aber begreiflich: wenn die soziale Politik nicht nach phantastischen Utopien strebt, muß sie sich auf Kompromisse beschränken, für die Wissenschaft aber bleibt die Wahrheit unter allen Umständen das einzig Erstrebenswerte[1]).

Im Gegensatz zu der Behauptung von *A. Fischer* suchen auch *Elster* und *A. Grotjahn* die soziale Hygiene dem Prokrustesbett der praktischen Aufgaben der Gegenwart anzupassen. Nach der Definition von *Elster* ist die soziale Hygiene „eine Wissenschaft von den tatsächlichen Verhältnissen und Maßnahmen, die, vorwiegend von den sozialen und

---

[1]) Diesem widerspricht es nicht, daß die vorhandenen Hand- und Lehrbücher der allgemeinen Hygiene außer dem wissenschaftlichen Teil auch die Probleme der persönlichen und sozialen Prophylaxis betrachten, denn diese Werke sind nicht nur Hand- und Lehrbücher der Hygiene, sondern auch der öffentlichen Gesundheitspflege. Mit der Entwicklung der letzten äußert sich immer mehr auch das Bestreben, die wissenschaftliche Hygiene gegen die praktische abzugrenzen, indem man die praktischen hygienischen Probleme unter dem Namen „öffentliche Gesundheitspflege“ oder „soziale Medizin“ zusammenfaßt.

wirtschaftlichen Gesichtspunkten und Zielen beeinflußt, auf die möglichst lange Erhaltung der Gesundheit und auf die immer größere Gesundung von praktisch zusammenfaßbaren Gruppen der Bevölkerung sich beziehen".

Diese Formel ist aber mehr für die Definition der öffentlichen Gesundheitspflege als für die soziale Hygiene geeignet.

Nach der Definition von *A. Grotjahn* ist die soziale Hygiene eine Lehre, die in ihrem „normativen" Teil die Verallgemeinerung hygienischer Kultur auf die Gesamtheit bezweckt. So stellt er der sozialen Hygiene bestimmte praktische soziale Aufgaben auf und zwingt sie, den bestimmten Zwecken der sozialen Politik zu dienen.

Dieses Streben, die soziale Hygiene von ihrem naturwissenschaftlichen Ursprunge abzureißen und ganz in das Gebiet der sozialpolitischen Lehren zu übertragen, bringt in die Forschung der Probleme der sozialen Hygiene — absichtlich oder unwillkürlich — einige Tendenzen hinein. *A. Fischer* fühlt es, indem er sich in seinem Vorwort äußert: „Zu den Hauptschwierigkeiten bei der Auffassung eines wissenschaftlichen Grundrisses der sozialen Hygiene gehört es, objektiv zu bleiben. Denn unser Stoff ist vielfach mit politischen Einflüssen verschiedener Art verwoben."

Ein sehr beweiskräftiges Beispiel, wie weit die unvollkommene Abgrenzung des Gebietes der wissenschaftlichen Forschung gegen die praktische Anwendung ihrer Resultate führen kann, gibt *Th. Weyl*. In dem Vorwort zu dem Supplementbande seines Handbuchs der Hygiene bezeichnet er die soziale Hygiene als „diejenige Wissenschaft, welche die Aufgabe übernimmt, jeder Altersklasse die ihr zukommende, d. h. die ihr durch die Natur gegebene Sterblichkeit zu verschaffen".

Es braucht nicht ausgeführt zu werden, wie diese Definition an sich selbst mißglückt ist, denn es gibt keine von der Natur gegebene Sterblichkeitsstufe für Altersklassen. Wichtig für uns sind die Schlüsse von *Th. Weyl*: „Im Besitze dieser Definition werden wir in einem Werke über soziale Hygiene Erörterungen über alle diejenigen Bestrebungen suchen, welche auf die Verminderung der Sterblichkeit Einfluß gewinnen können. Auf Grund dieser Definition gehören also auch Bodenpolitik und Armenwesen, Nahrungsmittelpolitik und Wohlfahrtseinrichtungen hierher. Denn alle die in diesen Kapiteln erörterten Bestrebungen wirken direkt oder indirekt auf die Sterblichkeit der Massen ein."

Es ist klar, daß das Gebiet der sozialen Hygiene, wenn sie so aufgefaßt wird, grenzenlos ist und alle sozialen Wissenschaften umfaßt, denn jede Erscheinung des sozialen Lebens steht in direktem oder indirektem Zusammenhange mit der menschlichen Gesundheit. Und doch

ist *Th. Weyl* nur konsequent: denn wenn wir in der Auffassung der sozialen Hygiene nicht von den wissenschaftlichen Aufgaben, sondern von praktischen Zwecken ausgehen, so müssen wir auch zum logischen Ende gehen und zu einer vollen Identität der sozialen Hygiene und der sozialen Politik kommen. Wäre es aber wohl richtig, den Aphorismus von *R. Virchow* buchstäblich zu nehmen, welcher im Anfange seiner ärztlichen Tätigkeit geschrieben hat: „Die Medizin ist eine soziale Wissenschaft, und die Politik ist weiter nichts als Medizin"? Das bedeutet doch nur, daß Schlüsse und Feststellungen der Medizin (wie auch der Hygiene) in der sozialen Politik eine wichtige Rolle spielen müssen.

Wenn wir aus der sozialen Hygiene ihren praktisch anwendbaren Teil, welcher eigentlich zur öffentlichen Gesundheitspflege gehört, abtrennen, so soll ihr theoretischer Teil sich, als ein selbständiger Zweig der medizinischen Kenntnisse, von der allgemeinen Hygiene entweder durch ihren Inhalt oder durch ihre eigentümliche Methode oder durch das Objekt ihrer Forschung unterscheiden.

Der Gegenstand der sozialen Hygiene soll die Forschung der Einflüsse der sozialen Verhältnisse auf die menschliche Gesundheit sein, während die allgemeine Hygiene nur mit Einwirkungen der physikalischen Umwelt zu tun hat. Deswegen bezeichnet *A. Grotjahn* diese als „physikalisch-biologische" Hygiene. Bei ihren Forschungen betrachtet die allgemeine Hygiene das Individuum für sich, unabhängig von der gesellschaftlichen Gesamtheit, deren Mitglied es ist — mit anderen Worten, sie manipuliert mit einem „durchschnittlichen" Menschen. Die soziale Hygiene soll im Gegensatz dazu kein einzelnes Individuum betrachten, sondern nur die Gruppen, welche durch die für die ganze Gruppe gleichen sozialen Verhältnisse verbunden sein können. In diesem Sinne soll die allgemeine Hygiene auch als „individuelle" bezeichnet werden.

Dementsprechend soll auch die Methode der physikalisch-biologischen Hygiene und die der sozialen Hygiene verschieden sein. Während das Laboratoriumsexperiment der Forschung der ersten zugrunde liegt, bedient sich die letztere der statistischen Methode, als der einzigen, die zur Forschung der sozialen Erscheinungen geeignet ist. Die „physikalisch-biologische" Hygiene ist also auch die „experimentelle".

Die soziale Hygiene erforscht also die Einwirkungen der sozialen Verhältnisse auf die menschliche Gesundheit. Worin besteht aber diese Abhängigkeit der Gesundheit eines Individuums oder einer gleichartigen Gruppe von den Verhältnissen der sozialen Umwelt? Selbstverständlich kann die soziale Umwelt keine direkten Einflüsse auf die Gesundheit der Menschen ausüben — diese Verhältnisse können nur

indirekt einwirken, indem sie die Elemente der physikalischen Umwelt — günstig oder ungünstig — ändern[1]).

A. Grotjahn hat ganz recht, wenn er sagt, daß es ungenügend ist, diese mannigfaltigen Zustände auf einen bestimmten Erreger, wie z. B. bei der Tuberkulose, oder auf ein bestimmtes Gift, wie beim Alkoholismus, zurückzuführen, und daß es notwendig ist, die Erforschung der Erscheinungen über die Grenzen der biologischen und pathologischen Ursachenreihe hinaus in das Gebiet der sozialen Faktoren zu übertragen. Andererseits genügt es aber auch nicht, jenen — schon von vornherein unbestrittenen — Umstand durch statistische Tabellen festzustellen, nämlich daß Armut und Krankheit soziale Zwillinge sind. Es ist richtig, daß zwischen dem Menschen und der Natur die Kultur steht, aber ebenso richtig ist es auch, daß zwischen der Kultur und dem Menschen die Natur steht.

Die vorhandenen Lehrbücher der sozialen Hygiene (*Elster*, *Fischer*, *Grotjahn*, *Weyl*, *Chajes* u. a.) enthalten aber in ihrem theoretischen Teil eigentlich nichts weiter als die durch statistische Daten gewonnene Feststellung von den gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Ausbreitung der sozialen Krankheiten und dem ungenügenden materiellen Wohlstande. Und solange man die soziale Hygiene von der allgemeinen abzutrennen und in das Bereich der Sozialwissenschaften zu übertragen sucht, wird sie in ihren Forschungen auch nicht über dieses Resultat hinauskommen.

Indessen ist die Aufgabe der sozialhygienischen Forschung eine weit tiefere: Sie soll einen tatsächlichen Zusammenhang des kollektiven Gesundheitszustandes mit den Verhältnissen der physikalischen Außenwelt, mit den biologischen Eigentümlichkeiten und mit der Art der Arbeit festzustellen.

Wenn der Hygieniker über die Abhängigkeit der Tuberkuloseverbreitung von der sozialen Lage einer zu erforschenden Gruppe spricht, so begreift er eigentlich unter dem Begriffe „soziale Lage“ nur einen Komplex jener ungünstigen Einflüsse der physikalischen Außenwelt und der Art der Arbeit, die die soziale Lage dieser sozialen Gruppe charakterisiert.

Die Tatsache, daß die Verbreitung einer sozialen Krankheit mit einer bestimmten sozialen Lage zusammentrifft, darf vom hygienischen Standpunkte aus nicht als ein *wissenschaftliches* Ergebnis betrachtet

[1]) Die soziale Umwelt in ihrem statischen Zustande (der soziale Aufbau) und in ihrem dynamischen Zustande (die sozialen Veränderungen) kann gewiß auch unmittelbar auf die Gesundheit des einzelnen Menschen und der Menschengruppen einwirken, indem sie auf die Psyche Einflüsse ausübt, diese Einflüsse gehören aber in das Gebiet der psychischen Wissenschaften: Psychologie, Psychopathologie und Psychiatrie, nicht der Hygiene.

werden; das kann nur als ein *Ausgangspunkt für eine wissenschaftliche Forschung* dienen, die die Formel „soziale Lage" im hygienischen Sinne auflösen soll, indem sie jene physikalischen Eigenschaften der Außenwelt studiert, durch welche die soziale Lage der betreffenden Gruppe sich von derjenigen der übrigen Menschen unterscheidet.

Nur so begriffen kann die soziale Hygiene die wissenschaftliche Grundlage für die praktische Tätigkeit auf dem Gebiete der öffentlichen Gesundheitspflege darstellen und den Sozialpolitikern eine brauchbare Waffe für die „immer größere Gesundung" (*Elster*) der breiten Massen in die Hand geben.

Wenn ein Chemiker die Beschaffenheiten des Dynamits erforscht, so wirft er nicht die Frage auf, zu welchen Zwecken man die von ihm erreichten Resultate anwenden wird — ob, um Felsen beim Eisenbahnbau zu sprengen, oder um feindliche Städte während des Krieges zu vernichten. In einer ähnlichen Lage befindet sich auch der Hygieniker, wenn er die Tuberkuloseverbreitung in einer sozialen Gruppe erforscht; er stellt nur direkte Zusammenhänge dieser Erscheinung mit den Eigentümlichkeiten der die Gruppe umgebenden physikalischen Außenwelt fest und beendigt damit seine wissenschaftlichen Aufgaben. Darüber hinaus beginnt das Gebiet der Volkswirtschaftler, Staatsmänner, Politiker u. a. — kurz, das Gebiet der sozialen Politik; ihre Aufgabe ist es, die ungünstige Beschaffenheit der Nahrung, der Wohnung und der anderen physikalischen Verhältnisse dieser Gruppe mit den sozialen, wirtschaftlichen und politischen Bedingungen in Zusammenhang zu bringen.

Auf dieser Linie geht offenbar jene Furche, welche die soziale Hygiene von der sozialen Politik abgrenzt. Und obgleich es in dem Bereiche der wissenschaftlichen Hygiene keinen Platz für Laien gibt, müssen auf dem Felde der Verwirklichung ihrer Schlüsse zur Erhaltung und Vermehrung der Volksgesundheit auch Ingenieure, Volkswirtschaftler, Politiker sowie auch jeder seine bürgerliche Pflicht empfindende Bürger Schulter an Schulter neben den Hygienikern arbeiten.

Die soziale Hygiene erforscht also dieselben Elemente der Außenwelt, die auch die physikalisch-biologische Hygiene studiert.

Darum können wir in dem Inhalte dieser beiden Zweige hygienischen Wissens keinen prinzipiellen Unterschied finden. Es geht aber daraus hervor, daß auch ihre Methoden gleich sind. Wenn wir die obengenannten Aufgaben der sozialen Hygiene so aufstellen, so kann sie nicht die Laboratoriumsforschungen und Experimente entbehren. Andererseits benützt die allgemeine Hygiene auch die statistische Methode, z. B. bei der Erforschung der Klimawirkungen, der feuchten Wohnung usw., da diese Einflüsse nur durch Massenbeobachtung festgestellt werden können.

Es gibt auch keinen Gegensatz zwischen der „sozialen Hygiene“ und der „individuellen“. Diese Bezeichnung wird überhaupt in diesem Falle unrichtig angewandt. Wir können und müssen von „individueller Behandlung“ sprechen, da der Arzt seine Heilungsmethode je nach den Eigentümlichkeiten seines konkreten Patienten individualisiert, er behandelt nicht ein krankes Individuum, sondern einen reellen Johann, Peter usw. Wenn aber die Hygiene ein Individuum betrachtet, so betrachtet sie damit auch die Menschheit im ganzen. Auch wenn die soziale Hygiene eine soziale Gruppe erforscht, betrachtet sie dieselbe als eine aus den gleichartigen Individuen bestehende.

Die soziale Hygiene unterscheidet sich also von der allgemeinen Hygiene, nicht durch ihren Inhalt, nicht durch ihre Methode, nicht durch das Objekt ihrer Untersuchung. Sie stellt keine besondere Disziplin dar. Sie ist ein Grenzgebiet der Soziologie nur insofern, als sie sich von dieser einige fertige Schlüsse und Ergebnisse ausborgt. Mit der allgemeinen Hygiene ist sie aber unlöslich verbunden, denn *bei den sozialhygienischen Untersuchungen handelt es sich nur um einzelne Fälle der Anwendung allgemeinhygienischer Methoden zur Erforschung solcher Menschengruppen, die sich von den übrigen Menschenmassen durch bestimmte Eigentümlichkeiten unterscheiden.* Diese Eigentümlichkeiten können wir in der biologischen Konstitution dieser Gruppen finden (Geschlecht, Alter, Rasse, Graviditätszustand, Lactationsperiode usw.), in der Art ihrer Tätigkeit (Beruf, Schule, Militärdienst usw.) oder in den Beschaffenheiten ihrer physikalischen Umwelt (Nahrung, Wohnung usw.).

Fassen wir die soziale Hygiene so auf, so können wir das folgende Schema der hygienischen Wissensgebiete aufbauen.

Der Gegenstand der allgemeinen Hygiene im gewöhnlichen Sinne ist die Erforschung der Einwirkungen, die von den Elementen der Außenwelt ausgehen (also der Luft, des Bodens, der Wohnung, der Kleidung, der Mikrobenwelt usw.) sowie auch der Einflüsse der geistigen und körperlichen Arbeit auf die Gesundheit eines normalen Individuums.

Die spezielle Hygiene, von den Methoden und Ergebnissen der allgemeinen Hygiene ausgehend, erforscht die Gesundheitszustände der einzelnen Menschengruppen, die sich durch ihre biologischen, beruflichen, physikalischen oder etwaige andere Eigentümlichkeiten von der Bevölkerungsmasse unterscheiden, und stellt die Zusammenhänge des Zustandes der kollektiven Gesundheit dieser Menschengruppen mit diesen Eigentümlichkeiten fest.

Die Art und die Zahl dieser Gruppen kann nicht von vornherein aufgestellt werden: je nach der Entwicklung der Wissenschaft und der Vertiefung ihrer Forschung können diese Gruppen sich vermehren und zerteilen.

So kann die spezielle Hygiene in Abteilungen zerfallen: die Hygiene der Altersgruppen, der Schulkinder, des Militärdienstes, der Berufe usw.

Die praktische Hygiene oder die „öffentliche Gesundheitspflege" oder „soziale Medizin", als ein Gebiet der praktischen hygienischen Tätigkeit, ist eng mit der wissenschaftlichen Hygiene verbunden und stellt die auf ihr beruhende „Kunde" vor, in gleicher Weise, wie die medizinische „Kunde" — die „Heilkunde" — mit der wissenschaftlichen „Medizin" verbunden ist.

Die öffentliche Gesundheitspflege umfaßt vor allem die sanitäre Technik im engeren Sinne, die lehrt, wie man durch technische Einrichtungen die Schädigungen der Außenwelt vom Menschen fernhalten kann.

Ferner umfaßt die öffentliche Gesundheitspflege die öffentliche Organisation der medizinischen Hilfe für die Bevölkerung im ganzen und für die besonderen Bevölkerungsgruppen, da nach der richtigen Bemerkung von *A. Fischer*, „die ärztliche Untersuchung und Behandlung bestimmter Bevölkerungsgruppen naturgemäß auf die gesundheitlichen Zustände dieser Kreise günstig wirken muß".

In diesem Teil der öffentlichen Gesundheitspflege muß also auch die Beschreibung und Verwertung der vorhandenen Systeme der öffentlichen medizinischen Hilfe Platz finden (z. B. die russische Stadt- und Semstwomedizin, englische Armenfürsorge, Munizipalitätsmedizin, philanthropische Medizin, kooperative Medizin usw.) sowie auch die Systeme der Versicherungsmedizin. Daneben beschreibt und verwertet hier die öffentliche Gesundheitsfürsorge auch die Systeme der öffentlichen sanitären Hilfe: sanitäre Aufsicht, sanitäre Aufklärung und die praktischen Maßnahmen gegen Epidemien.

Einen besonderen Teil der öffentlichen Gesundheitspflege kann die Lehre über medizinisch-hygienische Gesetzgebung vorstellen, deren Probleme unter dem Namen „Medizinisches Recht" zusammengefaßt werden könnten.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.
Direktor: Geheimrat *M. Hahn.*)

Untersuchungen zur Frage der Tröpfchenverstreuung mittels des d'Herelleschen Lysats.

Von
Otto Olsen und Walter Strauß,
Assistenten am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

Wenn man, wie die Verff., die von vielen Epidemiologen und Klinikern vertretene Auffassung teilt, daß die Tröpfcheninfektion, abgesehen von der Übertragung der Tuberkulose, Pest und anderer bakterieller Erkrankungen, wahrscheinlich eine bedeutsame Rolle auch bei der Verbreitung zahlreicher, hochinfektiöser, durch unbekannte, kleinste Erreger hervorgerufener Krankheiten spielt, darf man wohl die Frage aufwerfen, ob alle methodischen Hilfsmittel ausgenutzt worden sind, um bei der Unmöglichkeit des Experiments mit den Erregern solcher Krankheiten (z. B. Scharlach, Masern, Pocken) wenigstens in einem nahekommenden Analogieversuch die Übertragbarkeit kleinster, ultravisibler Teilchen durch Tröpfchen zu studieren.

Bisher hat man sich bei Untersuchungen über die Tröpfchenverstreuung zweier Methoden bedient. Einmal wurden — besonders in Versuchen mit *Husten*tröpfchen, wo man allein auf das natürliche Material angewiesen ist — die Tröpfchen auf Objektträgern aufgefangen und gefärbt oder ungefärbt mikroskopisch betrachtet. Beim Sprechen und Niesen suchte man aber auch dadurch ein annähernd quantitatives Bild der Tröpfchenverstreuung zu erlangen, daß man dem natürlichen Sekret (Speichel) leicht nachweisbare Bakterien beimischte (z. B. Prodigiosusbac.) und die Anzahl der verschleuderten Tröpfchen durch die Zahl auf Agarschalen aufgefangener und zu Kolonien ausgewachsener Bakterien bestimmte. Da bei dieser Methode Versuchsfehler im Sinne einer Übertreibung der Ergebnisse (starke Salivation) unvermeidlich sind, konnten solche Untersuchungen nur für den Nachweis der *Verschleppungs-* und *Schwebefähigkeit* einzelner Tröpfchen von Wert sein. Die epidemiologisch wichtigere, weil zahlenmäßig größere Verstreuung auf *nähere Entfernung* mußte auf die erst beschriebene Art, d. h. mittels direkter Tröpfchenzählung geprüft werden. Leicht auftauchende Zweifel

hinsichtlich der Gleichwertigkeit beider Anordnungen für quantitative Versuche konnten in einer früheren Arbeit von *Strauß*[1]) über die Mundtröpfchenverstreuung unter natürlichen Bedingungen dahin entschieden werden, daß *bakterien*haltige Tröpfchen auf beide Weisen quantitativ gleich gut nachweisbar sind.

Bei der Überlegung nun, von der wir ausgingen, wie groß die Bedeutung der Tröpfcheninfektion bei Krankheiten einzuschätzen sei, *die durch weit kleinere Erreger als Bakterien hervorgerufen werden*, ergab sich jetzt folgende Frage: Dürfen wir die Ergebnisse früherer Arbeiten, die nach den oben skizzierten Methoden gewonnen wurden, hier einfach übernehmen, oder sind diese Methoden — an sich ausreichend zur Feststellung *bakterien*haltiger Tröpfchen — unvollkommen zum Nachweis etwa gebildeter kleinster Tröpfchen, die zwar nicht mehr Bakterien, wohl aber *viel kleinere Virusarten* zu transportieren imstande sind. Es schien uns daher zur Beantwortung dieser Frage des Versuches wert, die Tröpfchenverstreuung statt mit Bakterien unter Benutzung eines Materials festzustellen, das sich *in Teilchengröße und Vermehrungs- wie Verdünnungsfähigkeit den* (anzunehmenden) *Eigenschaften der filtrierbaren Virusarten nähert.* Zunächst kam für diese Untersuchung nur die Sprechtröpfchenverstreuung in Betracht. So gewonnene Ergebnisse lassen sich aber unbedenklich auch auf Tröpfchen übertragen, die beim Husten und Niesen verstreut werden, da ja hierbei ähnliche Vorbedingungen für ihre Bildung bestehen.

Ein für unsere Zwecke geeignetes Material war nun *im d'Herelleschen Lysat* gegeben, das nach den bisherigen Bestimmungen eine Teilchengröße von 20 $\mu\mu$ hat, in Bouillonaufschwemmung von stets gleicher Titerhöhe bequem herzustellen, gegen Schädlichkeiten sehr widerstandsfähig und für die Versuchsperson vollkommen unschädlich ist.

I.

Zunächst wurden in gleicher Weise wie früher mit Bakterien Sprechversuche mit Lysat angestellt, in der Absicht, die *Zahl ausgestreuter Lysatteilchen* mit der Zahl auf Glasplatten sichtbarer Tröpfchen zu vergleichen. Hierzu benutzten wir die früher von *Strauß*[2]) beschriebene Anordnung:

Auf einem Holzbrett wurden in schachbrettartiger Anordnung (s. Abb. 1) Agarplatten und Objektträger (und zwar, der Fläche einer Petrischale entsprechend, je 3) montiert und das Brett in einer Neigung von ungefähr 40° zur Horizontalen vor der sitzenden Versuchsperson

---

[1]) *Walter Strauß*, Versuche über beim Sprechen verschleuderte Tröpfchen. Zeitschr. f. Hyg. **96**, H. 1.
[2]) *Strauß* a. a. O.

so auf den Tisch gestellt, daß die unterste Platten- und Objektträgerreihe ca. 10 cm von der Mundöffnung entfernt war, die oberste ca. 40 cm und mit dem Munde in mindestens gleicher Höhe (Abb. 2).

Die Objekträger wurden vor der Verwendung mit besonderer Sorgfalt unter Benutzung heißer Schwefelsäure, Kalilauge und Äther-Alkohol gereinigt, die Agarplatten kurz vorher nach einstündiger Trock-

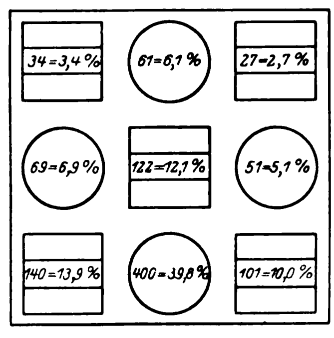


Abb. 1a. Gesamtzahl 1005.

Abb. 1b. Gesamtzahl 1246.

nung über Chlorcalcium (*Gildemeister* und *Herzberg*) mit einer dichten Suspension 18stündiger Schrägagarkultur des *Lauda*-Dysenteriestammes mit Glasspatel besät.

Unmittelbar vor Beginn des Versuches spülte die Versuchsperson die Mundhöhle zunächst gründlich mit Wasser, dann mit 20 ccm 18stündiger Lysatbouillon vom 10^{-10} aus[1]) (die in der üblichen Weise mit dem Dysenteriestamm *Lauda* und dem zugehörigen Bakteriophagen hergestellt und eine Stunde im Wasserbad von 60° erwärmt worden war) und sprach darauf mehrere Minuten ununterbrochen gegen Platten und Objektträger. Der Versuch wurde sofort mit neuen Platten und Objektträgern wiederholt, mit der Änderung jedoch, daß Platten- und Objektträgerfelder miteinander vertauscht wurden. So konnte für ein und dasselbe Feld die Zahl der Tröpfchen auf den Objektträgern mit der Zahl der Lysatlöcher auf den Platten verglichen werden; somit war die Möglichkeit einer Bewertung beider Methoden gegeben.

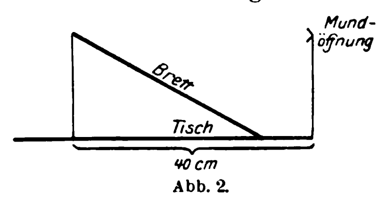


Abb. 2.

Die schon nach 6stündiger Bebrütung bei 37° auf den Platten sichtbaren typischen Lysatlöcher im Kulturrasen markierten wir durch

[1]) 2 Min. nach der Mundspülung mit Lysat (vom Titer 10^{-10}) hatte der Speichel der Versuchsperson einen Titer von 10^{-9}, nach 5 Min. einen Titer von 10^{-8}. Noch nach 10 Stunden waren in mehreren Versuchen reichlich Lysatteilchen nachweisbar.

Tuschepünktchen an der Rückseite der Schalen und kontrollierten das Zählungsergebnis nach 24stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur noch einmal. Die Tröpfchen auf den Objektträgern wurden wie früher[1]) mit dem stereoskopischen Mikroskop bei 50—200facher Vergrößerung ausgezählt.

Versuchsreihe I: Versuchsperson S. Je 2 Minuten mit sehr lauter Stimme gesprochen. Kein Speichelfluß.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 1 verzeichnet. Berechnet man aus der Gesamtzahl der sichtbaren Tröpfchen und Lysatteilchen jedes Versuches die Prozentzahlen für die einzelnen Platten- und Objektträgerfelder, so zeigt sich beim Vergleich der korrespondierenden Felder beider Versuche — von Schwankungen abgesehen, die innerhalb der Genauigkeitsgrenze der Methode liegen — eine überzeugende Übereinstimmung in der Zahl sichtbarer Teilchen.

Weitere unter gleichen Bedingungen angestellte Versuche hatten dasselbe Resultat[2]).

Demnach konnten wir feststellen, daß auf den Platten nicht mehr Lysatteilchen sichtbar waren als Tröpfchen auf den entsprechenden Objektträgerfeldern. Die Vermutung also, daß neben den Tröpfchen üblicher Größe (bis zu 20 μ herunter) noch zahlreiche, feinste gebildet würden — was sich in einer entsprechend größeren Zahl von Lysatteilchen hätte äußern müssen —, war wenigstens auf diesem Wege nicht zu erhärten. Im Gegenteil konnten wir auch mit dieser Methode die früheren Angaben über den verhältnismäßig geringen Umfang des gesamten Streuungsfeldes nur bestätigen: Schon in den seitlichen und den oberen Teilen dieser kleinen Versuchsfläche nimmt die feststellbare Tröpfchenzahl stark ab.

Allerdings war es möglich, daß jene angenommenen, feinen Tröpfchen sich entsprechend ihrer größeren Schwebefähigkeit nicht innerhalb so kurzer Zeit (die Platten waren nur während des Sprechens geöffnet) und wegen ihrer leichten Verschleppbarkeit nicht innerhalb des nächsten, von uns untersuchten Verstreuungsfeldes absetzten. Aus den Versuchen *Königers*[3]) ist ja bekannt, daß auch *bakterien*tragende Mundtröpfchen vereinzelt längere Zeit schwebefähig bleiben und recht weit verschleppt werden können. Eine Untersuchung über die Schwebefähigkeit von Lysatteilchen in Mundtröpfchen schien daher notwendig, um so mehr als die Frage hierdurch am sichersten entschieden werden konnte.

---

[1]) *Strauß*, a. a. O.

[2]) Zur Erzielung gleichmäßiger Ergebnisse bei diesen Sprechversuchen muß sehr streng auf gleichmäßige Sprechweise, ruhige Kopfhaltung, regelmäßiges Speichelschlucken usw. geachtet werden.

[3]) *Königer*, Untersuchungen über die Frage der Tröpfcheninfektion. Zeitschr. f. Hyg. **34**. 1900.

Denn da nach früheren Versuchen mit künstlichem Spray (u. a. *Chaussée*) sich Tröpfchen über 20 μ Durchmesser innerhalb 5 Minuten nach Aufhören der Versprayung zu Boden setzen, so mußten in zwei Versuchen mit sehr verschieden gewählten Expositionszeiten bei sonst gleichen Bedingungen wesentlich verschiedene Ergebnisse zu erzielen sein, falls nennenswerte Mengen kleinererTröpfchen beim Spreuen in die Luft übergehen.

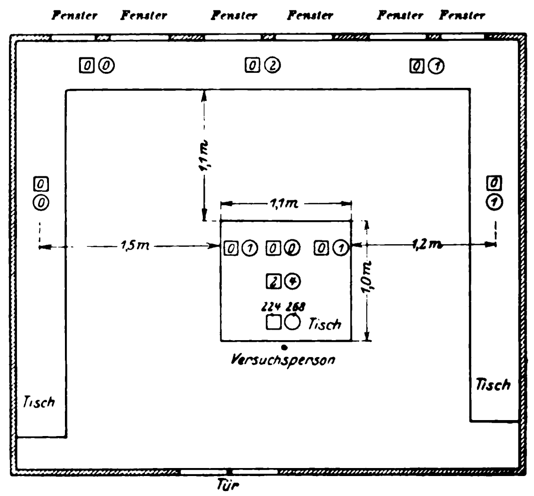


Abb. 3. Grundriß des Zimmers mit den aufgestellten Platten und Objektträgern.

Versuchsreihe II: In einem 4,0 m × 4,7 m × 4,2 m großen Zimmer, das gegen stärkere Luftströmungen durch Doppeltüren und -fenster gut geschützt war, wurden in der aus Abb. 3 ersichtlichen Anordnung Platten und Objektträger auf Tischen in der Mitte und an drei Seiten des Zimmers horizontal aufgestellt. Alle sonstigen Versuchsvorbereitungen wie vorher. Nach dem Sprechen wurden die Platten 5 Minuten exponiert, darauf bebrütet usw.

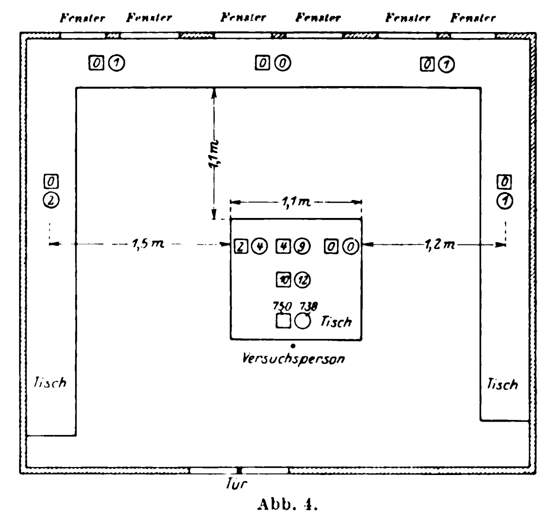


Abb. 4.

Am nächsten Tage wiederholten wir den Versuch, exponierten aber 6 Stunden, also lange genug, um auch Tröpfchen von Größe feiner Nebelteilchen zum Absetzen zu bringen.

Versuchsergebnisse s. Abb. 3 u. 4.

Auf dem nächstgelegenen Verstreuungsfeld findet sich in Versuch *b* eine größere Keim- und Tröpfchenzahl als in dem korrespondierenden Felde des Versuches *a*. Abgesehen aber von diesem zufälligen, auf lauteres

Sprechen zurückzuführenden Befund, bieten auch diese Versuche keine Anhaltspunkte für die Annahme feinster, besonders schwebefähiger Tröpfchen: denn in weiterer Entfernung vom Sprechenden zeigt der Versuch mit längerer Expositionszeit trotz stärkerer Ausstreuung keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Versuch mit kurzer Exposition. Das spricht entschieden dafür, daß sich auch hier die *wenigen nachweisbaren Tröpfchen schon innerhalb der ersten 5 Minuten wie im Versuch a zu Boden gesetzt haben,* also keine Schwebefähigkeit besitzen, die auf eine geringere Größe als 20 μ schließen läßt.

Auffallend ist nur, daß man in weiterer Entfernung vom Sprechenden zwar hier und dort Lysatlöcher auf den Platten, aber keine Tröpfchen auf den daneben befindlichen Objektträgern findet. Bei der äußerst kleinen Zahl der Tröpfchen kann es sich aber leicht um Fehler bei der mikroskopischen Zählung handeln, da trotz aller Sorgfalt doch einzelne Tröpfchen auf großen Flächen übersehen werden.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich Tröpfchen innerhalb kurzer Zeit verdunsten, als Stäubchen niederfallen und deshalb der Untersuchung auf Objektträgern entgehen, muß zugegeben werden, ist aber schwierig zu beweisen. Praktisch hat aber eine solche Unterscheidung keinerlei Bedeutung, da ja in diesem Fall auch so entstandenen Stäubchen nur eine geringe Schwebefähigkeit zukäme.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß sich für die Bildung kleinerer Tröpfchen als 20 μ beim Sprechen auch unter Verwendung eines so feindispersen Agens wie des d'Herelleschen Lysats keinerlei Beweise erbringen lassen. Diese für Sprechtröpfchen gezogenen Schlüsse sind im wesentlichen auch auf die Verhältnisse beim Husten, Niesen zu übertragen.

II.

Die vorliegende Untersuchung hat also gezeigt, daß für die Tröpfchenübertragung kleinster Erreger auch nur Tröpfchen längst bekannter Größenordnungen in Betracht kommen. Es fragt sich jetzt, wie die epidemiologischen Besonderheiten *durch solche Virusarten hervorgerufener Erkrankungen,* namentlich die hohe Infektiosität exanthematischer Erkrankungen einleuchtend erklärt werden können. Ohne uns auf weitgehende Hypothesen einzulassen, wollen wir hier nur kurz auf die besondere Bedeutung hinweisen, die neben anderen Infektionsquellen den Sprechtröpfchen — trotz ihrer verhältnismäßig geringen Zahl und ihres beschränkten Aktionsradius — beizumessen ist.

Nehmen wir mit gutem Grund an, daß z. B. bei Pocken, Scharlach und Masern schon vor der sichtbaren anatomischen Läsion in der Mundhöhle, also auch vor den klinischen Symptomen Krankheitskeime vorhanden sind, so ist die notwendige Voraussetzung für die Ausstreuung solcher Erreger durch Mundtröpfchen gegeben. Denn in einer früheren

Arbeit des einen von uns [*Strauß*[1])] konnte gezeigt werden, daß Infektionsgefahr durch Mundtröpfchen für alle Krankheiten bestehe, die entweder am vorderen Zahnfleisch oder Lippen lokalisiert sind, oder bei denen die Erreger von tieferen Partien der Mund- und Rachenhöhle abgelöst und dem Speichel in genügender Menge beigemengt werden.

Die Bedeutung dieser experimentell erwiesenen Infektions*möglichkeit* wird durch die praktischen Erfahrungen erheblich erhöht. Denken wir dabei insbesondere an die Masern, deren ungeheure Infektiosität gerade in der *Inkubationszeit* allgemein bekannt ist, so scheint uns die epidemiologische Erfahrung hier mit besonderem Nachdruck auf die *Sprechtröpfchen* als Krankheitsüberträger hinzuweisen. Denn in der Inkubationszeit fehlen fast stets jene Affektionen der tieferen Luftwege, die in späteren Stadien der Krankheit eine zweite Infektionsquelle, die *Hustentröpfchen*, in Aktion treten lassen. Auch Staubinfektionen sind bei derartigem Mangel an Ausscheidungsprodukten nur schwer vorstellbar, während direkte Übertragung durch Kontakt oder indirekte durch Gegenstände *explosionsartige Epidemien*, wie wir sie bei den Masern auch heute noch sehen, nicht erklären können. Zur Deutung solcher Masseninfektionen scheint uns die Annahme einer Quelle, wie die Mundtröpfchen, die *ständig infektiöses Material* liefern können, durchaus notwendig.

Auch spricht der geringe Aktionsradius dieser Tröpfchen durchaus nicht gegen eine derartige Anschauung; Kinder pflegen sich ja im symptomlosen Inkubationsstadium der Masern im Spiel auf nächste Entfernung untereinander durch lautes Sprechen und Schreien zu verständigen. Hier sind also alle Bedingungen für eine umfangreiche Mundtröpfcheninfektion gegeben.

Wie leicht übrigens Sprechtröpfchen auch auf eine Entfernung von 50 cm eingeatmet werden, zeigt folgender Versuch.

Eine Versuchsperson spricht nach Mundspülung mit Lysat in 50 cm Entfernung von Mund zu Mund eine gegenübersitzende Person 2 Minuten mit lauter Stimme an. Diese zweite Versuchsperson atmet währenddessen abwechselnd durch Mund und Nase in gewöhnlicher Weise, nicht übertrieben tief.

Nach dem Versuch wurde etwas Speichel der angesprochenen Versuchsperson mit Bouillon verdünnt und im Plattenversuch auf Bakteriophagengehalt geprüft. Ebenso wurde etwas durch Ausspülen der Nase mit einigen Tropfen Wasser gewonnenes Nasensekret untersucht.

In Mund und Nase der angesprochenen Person fanden sich reichlich Bakteriophagen.

Ein in gleicher Weise mit *Prodigiosusbacillen* angestellter Versuch hatte *denselben Erfolg.*

[1]) a. a. O.

Wie schon betont, ist die Infektionsgefahr durch Sprechtröpfchen in erster Linie abhängig von der Zahl der im Speichel enthaltenen Keime. Bei Kranken mit schwerer Stomatitis ulcerosa konnte[1]) in fast allen Mundtröpfchen dieselbe reiche Bakterienflora nachgewiesen werden wie im Abstrichpräparat vom erkrankten Zahnfleisch, während sich dagegen bei der Rachendiphtherie trotz erheblicher Tröpfchenverstreuung sehr selten Erreger in Tröpfchen fanden. Unsere Lysatversuche waren insofern vielleicht übertrieben, als enorme Massen Lysatteilchen im Speichel (100 bis 1000 Millionen im ccm) vorhanden waren. Um nun eine annähernde Vorstellung darüber zu gewinnen, wieviel Erreger in der Mundhöhle vorhanden sein müssen, damit jedes Tröpfchen noch mindestens ein Teilchen enthielt, stellten wir Sprechversuche mit verschiedenen Lysatverdünnungen an. Dabei zeigte sich, daß mit einem Lysatgehalt des Speichels von ca. 1 Million Teilchen pro ccm ungefähr die Grenze erreicht war, bei der die Tröpfchenzahl auf Objektträgern den Lysatlöchern auf den Platten noch gerade entsprach. Bei einem Lysatgehalt des Speichels von 1000 bis 10 000 pro ccm waren trotz reichlicher Tröpfchenverstreuung keine oder nur ganz vereinzelte Lysatlöcher auf den Platten nachweisbar.

Wie weit sich diese Berechnungen auf die Verhältnisse der natürlichen Infektion übertragen lassen, kann zunächst nicht entschieden werden.

Unsere Versuche erweitern zunächst die Untersuchungsmethodik der Tröpfcheninfektion, sind aber darüber hinaus auch von allgemeinerem Interesse, da sie den Vorstellungen über eine Tröpfchenübertragung *kleinster Erreger* eine sichere Grundlage geben. Denn es zeigte sich, daß hier *durchaus die gleichen Gesetze* gelten wie bei der Tröpfchenübertragung *bakterieller* Keime.

[1]) *Strauß*, a. a. O.

(Aus dem Staatlichen bakteriologischen Institut Budapest. — Direktor: Prof. *Aujeszky.*)

Über die Verwendung von Staphylokokken bei Desinfektionsversuchen.

Von

Universitätsdozent Dr. **J. v. Darányi** und Dr. **Des. Buzna.**

Bei der Prüfung von Desinfektionsmitteln werden Staphylokokken am häufigsten verwendet. Infolgedessen scheint es nicht überflüssig zu sein, Versuche in der Richtung anzustellen, wie die Staphylokokkenstämme verschiedener Herkunft sich Desinfektionsmitteln gegenüber verhalten. — Es ist bekannt, daß zur Beurteilung von Desinfektionsmitteln im allgemeinen dreierlei Bakterienarten Verwendung finden: erstens ein sporentragender Bacillenstamm (meistens Milzbrand oder Subtilissporen), zweitens ein nur vegetatives Wachstum zeigender Bacillus (z. B. Colibacillus) und drittens eine hinsichtlich der Resistenz eine Mittelstellung einnehmende Kokkenart, meistens ein Staphylokokkenstamm[1]). Die Staphylokokken besitzen im allgemeinen, zusammen mit den säurefesten Bacillen unter den sporenlosen Mikroben die größte Widerstandsfähigkeit, welcher Umstand ihre häufige Verwendung bei Desinfektionsversuchen erklärt.

Es ist schon ein altes Streben der Hygieniker, die Wirkung der Desinfektionsmittel verschiedenen Bakterien gegenüber möglichst in absoluten Werten angeben zu können. — Leider sind diese Bestrebungen bisher ohne Erfolg geblieben, denn wir müssen auch hier immer mit den gemeinsamen Mängeln der biologischen Versuche rechnen und uns daher meistens mit relativen Werten begnügen[2]). So ist auch die Resistenz der verschiedenen Staphylokokkenstämme meistens sehr verschieden. *Heim*[3]) fordert bezüglich der Staphylokokken, daß die Resistenz derselben vorher gegenüber Sublimat untersucht werde. *Bechold*[4]) empfiehlt die gleichzeitige Verwendung von 3—4 Staphylokokkenstämmen. In eigenen früheren Versuchen, wo wir mit alten Laboratoriumsstämmen arbeiteten, haben wir bei der Untersuchung von Desinfektionsmitteln

öfters gefunden, daß der verwendete Staphylokokkus kaum eine größere Resistenz zeigte als der Colibacillus.

Wir haben daher das Verhalten von 30 verschiedenen Staphylokokkenstämmen 5 Desinfektionsmitteln gegenüber zum Gegenstand der Untersuchung gemacht. Hinsichtlich der Technik bemerken wir, daß wir zu den gleichen Mengen der wässerigen Lösungen der Desinfektionsmittel gleiche Mengen von Emulsionen der 24 Stunden alten Agarkulturen mischten. Die Untersuchungsergebnisse zeigen die untenstehenden Tabellen an.

Tabelle 1.

Nr.	Staphylokokkenstamm	1% Phenol						Anmerkungen
		15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	
1	Staphyloc. pyog. aur. 1	+++	++	++	+	—	—	Alter Laboratoriumsstamm.
2	Staphyl. pyog. aur. 2	+++	+++	+++	+++	+	—	Alter Laboratoriumsstamm.
3	Staphyl. albus 1	+++	++	++	—	—	—	Aus der Luft.
4	Staphyl. aur. haemolyt. 1	+++	+++	++	++	+	—	Aus der Luft. Milchgerinnung nach 5 Tagen für Kaninchen nicht pathogen.
5	Staphyl. citreus 1	+++	+++	+++	++	+	—	Aus der Luft.
6	Staphyl. pyog. aureus 3	+++	+++	+++	+++	++	—	Aus einem Halsfurunkel frisch herausgezüchtet.
7	Staphyl. pyog. aureus 4	+++	+++	+++	+++	+++	—	Aus einem Panaritium frisch herausgezüchtet.
8	Staphyl. pyog. aureus 5	+++	+++	+++	+++	++	—	Aus einem Kopffurunkel, frisch.

Tabelle 2.

Nr.	Staphylokokkenstamm	1‰ Sublimat				Anmerkungen
		5 Min.	10 Min.	30 Min.	1 Std.	
9	Staphyl. pyog. aur. 6 .	++	++	+	—	Frisch aus einer Hydrosadenitis.
10	Staphyl. pyog. aur. 7 .	++	++	+	—	Frisch aus einem Halsfurunkel.
11	Staphyl. pyog. aur. 8 .	++	+	+	—	Frisch, kleinere Mastitis.
12	Staphyl. pyog. aur. 9 .	++	++	+	—	Frisch, Hydrosadenitis.
13	Staphyl. albus 2 . . .	+	—	—	—	Aus der Luft, wenige Hämolyse zeigend.
14	Staphyl. albus 3 . . .	++	—	—	—	Von der Hand.
15	Staphyl. albus 4 . . .	++	+	—	—	Von der Hand.

Tabelle 3.

Nr.	Staphylokokkenstamm	1/2% Kal. hypermanganicum								Anmerkungen
		3 Min.	8 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	
16	Staphyl. albus 5	+++	+++	+++	++	+	—	—	—	Von der Hand.
17	Staphyl. citreus 2 . . .	+++	+++	++	++	+	+	—	—	Von der Hand.
18	Staphyl. albus 6	+++	+++	+++	+++	++	+	—	—	Von der Hand.
19	Staphyl. aur. haemol. 2 .	++	+	+	—	—	—	—	—	Aus der Luft eines Pferdestalles, für Kaninchen nicht pathogen.
20	Staphyl. albus 7	+++	+++	++	+	—	—	—	—	Von der Hand, schwache Hämolyse.
21	Staphyl. pyog. aur. 10 .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	—	Frisch, Furunkel.
22	Staphyl. pyog. aur. 11 .	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—	Frisch, Panaritium.
23	Staphyl. pyog. aur. 12 .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	—	Frisch, große Mastitis.

Tabelle 4.

Nr.	Staphylokokken-stamm	Formaldehyd								Liquor Cresoli sapon. 1 proz. Lösung					Anmerkungen
		1 proz. Lösung				4 proz. Lösung									
		1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	30 Min.	1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	
24	Staphyl. pyog. aur. 13.	+++	+++	+	—	+++	+++	+	—	+++	+++	+++	++	—	Frisch, aus einer Bulla phlegmonosa des kleinen Fingers.
25	Staphyl. pyog. aur. 14	+++	+++	+	—	+++	++	+	—	+++	+++	++	+	—	Frisch, aus einem Nackenfurunkel.
26	Staphyl. pyog. aur. 15	+++	++	+	—	+++	++	+	—	+++	+++	++	+	—	Frisch, aus einem Panaritium subcutaneum.
27	Staphyl. pyog. aur. 16	+++	++	+	—	+++	+	—	—	+++	++	+	—	—	5 Mon. alt. Stamm (aus einem Furunkel).
28	Staphyl. albus 8	+++	++	—	—	+++	+	—	—	+	—	—	—	—	Von der Hand.
29	Staphyl. albus 9	++	—	—	—	+++	—	—	—	++	+	+	—	—	Von der Hand.
30	Staphyl. aureus	+++	+++	+	—	+++	++	—	—	++	+	—	—	—	Von Pferdehaut (nicht hämolyt.).

+++ Starke Entwicklung, Kolonien fließen zusammen.
++ Mittelmäßige Entwicklung, kein Zusammenfließen der Kolonien.
+ Schwache Entwicklung, nur vereinzelte Kolonien.
— Keine Entwicklung.

Aus den obigen Tabellen ist es festzustellen, daß die Resistenz von Staphylokokken verschiedener Herkunft erhebliche Differenzen aufweist. Die Unterschiede der Resistenz sind besonders groß bei nichtpathogenen Arten. Alte pathogene Laboratoriumsstämme zeigen ebenfalls ziemlich große Differenzen ihrer Widerstandsfähigkeit im Vergleich zu der auffallenden Gleichmäßigkeit der Resistenz der verschiedenen frisch gezüchteten pathogenen Stämme. — Die letzteren erweisen sich auch als am widerstandsfähigsten von allen Staphylokokkenstämmen. Es besteht daher nicht jener große individuelle Unterschied hinsichtlich der Widerstandsfähigkeit zwischen den einzelnen pyogenen Aureusstämmen, wie man es früher annahm [*Samter*[5])], vorausgesetzt, daß man frisch herausgezüchtete Stämme gebraucht.

Um bei der Prüfung der Wirkung von Desinfektionsmitteln annähernd absolute Werte zu bekommen, halten wir es daher für notwendig, *mit virulenten, aus größeren Eiterungsprozessen (Panaritium, Furunculose, Hydrosadenitis usw.) frisch herausgezüchteten Staphylokokken zu arbeiten.* Erfahrungsgemäß züchten wir nämlich aus größeren Eiterungsprozessen so gut wie immer nur Staphylococcus pyogenes aureus heraus, während kleinere Eiterherde (wie Acne, Folliculitis) meistens hämolytische Albusstämme aufweisen, welche sich für den Desinfektionsversuch nicht eignen. Andere (aus der Luft oder von der Epidermis stammende) Staphylokokken oder alte Laboratoriumsstämme sind nicht verwendbar, weil ihre Resistenz sehr erhebliche Differenzen aufweist. — Die Verwendung von einem geeigneten Staphylokokkenstamm, wie oben beschrieben, macht die *Heim*sche vorherige Prüfung mit Sublimat und die *Bechold*sche Forderung (Arbeiten mit 3—4 Staphylokokkenstämmen) überflüssig.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Croner*, Lehrbuch der Desinfektion. 1913. — [2]) *Gottschlich*, Kolle-Wassermanns Handbuch. Bd. III. S. 445. — [3]) Lehrbuch der Bakteriologie. S. 209. 1918. — [4]) Zeitschr. f. angew. Chem. **22**. 1909. — [5]) Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. Bern 1908.

(Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie, Frankfurt a. M. — Direktor: Geh. Rat *W. Kolle* — und aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Medizin, Leningrad. — Direktor: Prof. *A. Wladimiroff*.)

Über xylosevergärende und -nichtvergärende Typhusstämme.

Von
O. Hartoch, H. Schlossberger und **W. Joffe.**

Das Verhalten der Typhus- und Paratyphusbakterien zu den Pentosen ist bereits vor einer Reihe von Jahren studiert worden (*Reiner Müller*, *Oette*, *Wagner*, *Bieling* u. a.), wobei festgestellt werden konnte, daß diese Kohlenhydrate keineswegs in gleicher Weise von den verschiedenen Vertretern der genannten Bakteriengruppe angegriffen werden.

Im Jahre 1918 empfahl *Stern* die Verwendung von xylose- und arabinosehaltigen Nährboden, denen durch Sulfit entfärbtes Fuchsin, Neutralrot oder Lackmus als Indicatoren zugesetzt waren, als einfaches differentialdiagnostisches Verfahren für die Unterscheidung der Angehörigen der Typhus-Paratyphusgruppe. Vergärung von Xylose durch die Typhusbakterien, Vergärung von Arabinose unter Gasbildung durch die Paratyphus A-Bakterien und schließlich Vergärung von Xylose und Arabinose — meist unter Gasbildung — seitens der Vertreter der Paratyphus B-Gruppe, sollte nach Meinung von *Stern* als sicheres differentialdiagnostisches Merkmal verwertet werden können. Die Untersuchungen von *Stern* erstreckten sich sowohl auf ältere Museumskulturen als auch auf frisch isolierte Stämme der verschiedenen Arten.

Auch *Braun* und seine Mitarbeiter haben bei ihren Untersuchungen über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien, speziell bei ihren Studien über die Nahrungsbedürfnisse der Angehörigen der Typhus-Paratyphusgruppe eine der obigen Pentosen, die Arabinose, zu den Versuchen herangezogen, um über deren Ausnutzbarkeit als Kohlenstoffquelle bei Darbietung einfachster stickstoffhaltiger Verbindungen (Ammoniumsalze) Auskunft zu erhalten. Das von *Braun* und *Cahn-Bronner* festgestellte Unvermögen der ammoniakassimilierenden Typhus- und Paratyphus A-Stämme, mit Arabinose als einzig dargebotener Kohlenstoffquelle den Assimilationsbedürfnissen gerecht zu werden, spricht kaum dafür, daß die Arabinose als gut ausnutzbare C-Quelle für Paratyphus A-Bakterien in Betracht kommt. Immerhin kann damit gerechnet werden, daß die Verwendungsmöglichkeit von Arabinose für die Paratyphus A-Bakterien unter den komplizierten Verhältnissen, wie wir sie in den gewöhnlichen Nährböden antreffen, eine andere ist, als bei Verwendung der einfachen synthetischen Nährlösungen, wie sie *Braun* und *Cahn-Bronner* zu ihren Stoffwechselversuchen benützt haben.

Unsere Beobachtungen, über die an dieser Stelle kurz zu berichten wäre, betreffen das Verhalten von Typhusstämmen auf den oben genannten pentosehaltigen Nährböden.

Die Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf 34 Typhusstämme, die im Laufe des Jahres 1924/25 im Erismann-Krankenhaus (Leningrad) teils aus Blut, teils aus Faeces, teils aus Duodenalinhalt, teils aus Harn gezüchtet waren. 16 Stämme waren Blutkulturen, 12 Stämme waren fäkalen Ursprunges, 4 Stämme waren aus Duodenalinhalt (Sondeneinführung) isoliert und 2 Stämme waren aus Harn gezüchtet worden. Kulturell entsprachen alle Stämme, die mehrfach über Platten geschickt waren, allen Forderungen, die an Typhuskulturen morphologisch und biologisch gestellt werden können. Insbesondere wurden sie von einem hochwertigen Typhus-Immunserum vom Pferde bis oder fast bis zur Titergrenze agglutiniert.

Bei der Züchtung obiger Stämme, zusammen mit einigen Kontrollstämmen (Museumskulturen) auf xylose- und arabinosehaltigen Nährböden ergaben sich Resultate, die in folgender Tab. 1 zusammengestellt sind. Die Prüfung erfolgte auf festen Agarnährböden, die in gewöhnlicher Weise (Fleischwasser, Pepton Witte) hergestellt waren und deren Reaktion schwach lackmusalkalisch war. Die Pentosen waren in 1 proz. Konzentration zugesetzt; als Indicator wurde Lackmus verwendet.

Die Resultate wurden nach 24 Stunden Bebrütung abgelesen und nach weiteren 24 Stunden nochmals vermerkt. Bei den vergärenden Stämmen war der Umschlag in Rot auf dem Xylosenährboden bereits nach 24 Stunden deutlich ausgesprochen, während die nichtvergärenden Stämme weder nach 24 noch nach 48 Stunden auch nur eine Spur von Rötung zeigten. Der Umschlag in Rot auf dem arabinosehaltigen Nährboden war nur bei den zur Kontrolle mitgeprüften Paratyphus B-Kulturen stark ausgeprägt, während die Paratyphus A-Stämme den Nährboden viel schwächer röteten.

Tabelle 1.

Typhusstämme	Gezüchtet aus	Anzahl	Xylosevergärung		Arabinosevergärung	
			positiv bei Stämmen	negativ bei Stämmen	positiv bei Stämmen	negativ bei Stämmen
Leningrader Stämme aus dem Jahr 1924/25	Blut	16	9	7	—	16
	Stuhl	12	7	5	—	12
	Harn	2	2	—	—	2
	Duodenum	4	1	3	—	4
Gesamtzahl		34	19	15	—	34
Kontrollstämme (Museumsstämme)	Typhus	2	2	—	—	2
	Paratyphus A	2	—	2	2	—
	Paratyphus B	2	2	—	2	—
Gesamtzahl		6	4	2	4	2

Aus der obigen Tab. 1 ergibt sich zunächst, daß die wenigen zu dem Versuch herangezogenen Kontrollen (Museumsstämme) in der von *Stern* angegebenen Weise reagierten insofern, als beide Typhusstämme nur den Xylosenährboden röteten, beide Paratyphus A-Stämme, wenn auch nicht besonders kräftig, den Arabinosenährboden angriffen und die beiden Paratyphus B-Kontrollen sowohl Xylose als Arabinose, mit Gasbildung vergärten.

Ganz anders gestaltet sich jedoch das Bild bei den von uns frisch isolierten Typhuskulturen. Von 34 Typhusstämmen reagierten 19 mit gut *ausgeprägter Xylosevergärung*, während 15 Stämme „*xylosenegativ*" sich verhielten.

Dieses verschiedene Verhalten gegenüber der Xylose ist, wie aus der Tabelle hervorgeht, von dem Ausgangsmaterial, aus dem die Stämme gezüchtet waren, unabhängig, da sowohl unter den fäkalen, als auch unter den hämatogenen und den duodenalen Stämmen sich xylosevergärende und -nichtvergärende Kulturen finden. Auch scheinen, wie wir uns an Hand der entsprechenden Krankengeschichten bisher überzeugen konnten, keine Wechselbeziehungen zwischen dem klinischen Verlauf der Erkrankung und dem Verhalten des jeweiligen Stammes zur Xylose zu bestehen. Immerhin scheinen aber, soweit man dies an einem relativ kleinen Material beurteilen kann, gewisse Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und dem Xyloseverhalten der entsprechenden Stämme vorhanden zu sein. Stamm 766 und 781, beide xylosepositiv, Stamm 1074 und 1171, beide ebenfalls xylosepositiv, und schließlich Stamm 1083 und 1351, beide xylosenegativ (s. Tab. 2), wurden zu *verschiedener* Zeit von je *ein und demselben* Kranken aus *verschiedenem* Ausgangsmaterial isoliert und waren dennoch in ihrem Xylosevergärungsvermögen *jedesmal übereinstimmend.*

Die Prüfung der Kulturen auf Xylosevergärung wurde sowohl unmittelbar nach ihrer Isolierung, als auch nachträglich, nachdem die Stämme, um den Forderungen der Einzellkultur möglichst nahe zu kommen, einer 5maligen Plattenpassage unterworfen worden waren, durchgeführt. Die Übereinstimmung der beiden Prüfungsresultate berechtigt zu der Annahme, daß die vorhandene oder fehlende Fähigkeit eines Stammes, Xylose zu vergären, als *konstantes Merkmal* aufzufassen ist, und eine *charakteristische Eigenschaft* der gegebenen Kultur darstellt. Unsere Beobachtung über das differente Verhalten verschiedener Typhusstämme zur Xylose spricht zunächst dafür, daß dem Xylosenährboden eine *universelle Gültigkeit* für differentialdiagnostische Zwecke innerhalb der Typhusgruppe *keineswegs zukommt* und daß in bezug auf das Verhalten zur Xylose zwischen *xylosevergärenden* und *-nichtvergärenden Typhusstämmen* zu unterscheiden ist.

Für den Fall, daß dieses differente Verhalten zur Xylose auch bei Nachprüfung an einem größeren Material von Museumskulturen bzw. auch bei anderorts frisch isolierten Typhusstämmen beobachtet werden konnte, war aber weiterhin die Frage der *praktischen Brauchbarkeit* der Xylose-Arabinose-Nährböden für die Differentialdiagnostik der Typhusgruppe überhaupt zu verneinen.

Eine solche Nachprüfung wurde nun von uns mit einer größeren Anzahl von Typhuskulturen, die uns in liebenswürdiger Weise von den

Herren Geheimrat *Neisser* und Prof. *Braun* aus dem Hygienischen Institut der Frankfurter Universität zur Verfügung gestellt worden war, vorgenommen. Es handelte sich dabei um 32 Typhusstämme, die während des Zeitraumes vom 10. IX. 1924 bis 1. IX. 1925 aus Blutkuchen, in Rindergalle angereichert, gezüchtet waren. 3 Stämme rührten von ein und demselben Patienten her. Außerdem wurden noch 9 ältere Museumsstämme zur Prüfung herangezogen. Da von *Stern* auf die Wahl des Nährbodens bei der Prüfung auf Gärungsfähigkeit besonderes Gewicht gelegt worden ist und er dem Sulfit-Fuchsinindicator gewisse Vorzüge vor der Lackmustinktur zuerkannte, wurde neben dem bereits erwähnten Lackmusxylosenährboden ein nach Originalvorschrift hergestellter *Endonährboden* benutzt, dem statt des Milchzuckers *Xylose* in der Menge von $^1/_2$ und 1% zugesetzt war. Auch die *Fuchsin-Sulfit-Xylosebouillon* nach *Stern*, die auf den Phenolphthaleinneutralpunkt eingestellt war, wurde in Parallelreihen zu den Prüfungen herangezogen. Der *Farbenumschlag* auf den Fuchsinsulfitnährböden ist, wie wir *Stern* bestätigen können, noch *prägnanter* als auf den entsprechenden Lackmusnährböden.

Es zeigte sich, daß von den 32 geprüften Stämmen des Frankfurter Hygienischen Instituts *6 Stämme die Xylose nicht angriffen*, während bei den übrigen der Farbenumschlag nach 24 Stunden deutlichst ausgesprochen war; darunter befanden sich die 3 von demselben Patienten bei verschiedenen Blutentnahmen gezüchteten Stämme. Von den xylosenegativen Kulturen sind 2 Stämme im Jahre 1924 gezüchtet worden, während die übrigen 4 Stämme während des laufenden Jahres isoliert wurden. Von den geprüften Museumsstämmen, deren Zahl allerdings nicht groß war, erwies sich eine als „Typhus Hopf" bezeichnete, aus dem Jahre 1913 stammende Kultur ebenfalls als *xylosenegativ*. Die letzteren Tatsachen sprechen zweifellos dafür, daß es sich bei den xylosenegativen Typhusstämmen *keineswegs um einen Sonderbefund* einer einzelnen Epidemie (Leningrad 1924/25) handelt, sondern daß ihr Vorkommen auch *andernorts sicher* festgestellt ist. Der Nachweis eines xylosenegativen Stammes (vom Jahre 1913) unter 11 geprüften Museumsstämmen macht es ferner sehr wahrscheinlich, daß es sich bei den Xylose nicht vergärenden Stämmen nicht etwa um einen temporären funktionellen Ausfall im Gärungsvermögen handelt, sondern daß die Xylosevergärungs- bzw. -nichtvergärungsfähigkeit als *konstantes Merkmal* der einzelnen Stämme betrachtet werden muß.

Serologisch verhielten sich die xylosepositiven und -negativen Stämme im einfachen Agglutinationsversuch mehr oder weniger identisch. Immerhin war es von vornherein nicht ausgeschlossen, daß bei dieser Versuchsanordnung eventuell feinere Unterschiede im serologischen Verhalten nicht zum Ausdruck kommen würden. Es wurden

Tabelle 2.

Bezeichnung des Stammes	Agglutination mit Typhusimmunserum: vom Pferde					vom Kaninchenstamm Nr. 544. xylosenegativ					immunisiert mit Stamm Nr. 1147, xylosepositiv				Ausgangsmaterial	Xylosevergärung: bei frisch isolierten Stämmen	nach 5 Plattenpassagen
	1/1000	1/10 000	1/50 000	1/100 000	Kontr.	1/100	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/100	1/500	1/1000	1/2000			
476	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	θ	θ
508/2	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+	+	Faeces	0	0
544	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+	+	Blut	0	0
519	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	+	+
650	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ +	+	+	Faeces	+	+
689	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Faeces	+	+
731	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	+	+
760	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+	+	+ + +	+	+	θ	Blut	+	+
770a	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+	+	Faeces	0	0
781	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ +	+ +	±	0	+ +	+	+	0	Harn	+	+
838	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ +	+	0	Blut	+	+
995	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Duodenum	+	+
1004	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+	+	Blut	+	+
1083	+ + +	+ + +	+ + +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Faeces	0	0
1094	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	0	0
1099	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ +	+ +	+	Blut	+	+
1147	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ +	+	+	+ + +	+ +	+ +	+	Faeces	+	+
1171	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ + +	+	Blut	+	+
1178	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	+	+
1242	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	0	0
1298	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	0	0
1316	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Blut	0	0
1351	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Gallenblase	0	0
1443	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+	Faeces	0	0
1490	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+	+	Blut	0	0
1645	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Faeces	nicht geprüft	0
1667	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Duodenum	„ „	0
1687	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ +	+ +	+	+	Blut	„ „	+
1694	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+	+	+ + +	+ +	+	+	Faeces	„ „	+
1704	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+	+	Faeces	„ „	+
1786	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ +	+	Faeces	„ „	+
1744	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+	Duodenum	„ „	0
1752	+ + +	+ + +	+ +	+ +	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ +	+	+	Faeces	„ „	+
1774	+ + +	+ + +	+ +	+	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+	Harn	„ „	+
Kontrolle																	
Typh. Braun	+ + +	+ + +	+ +	±	0	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ +			+
Para. A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							0
Para. B.	+ +	+	0	0	0	0	0	0	0	0							+

deshalb monovalente Kaninchenimmunsera mit einem xylosepositiven und mit einem xylosenegativen Stamm hergestellt und der Agglutinationsversuch mit diesen beiden Sera wiederholt.

Wie aus Tab. 2, in welcher die Agglutinationsresultate zusammengestellt sind, ersichtlich ist, ergaben sich auch bei diesen Versuchen *keine greifbaren Unterschiede* zwischen den xylosevergärenden und den nicht vergärenden Stämmen *hinsichtlich ihres serologischen Verhaltens.* Auch bei Anstellung des Absättigungsversuches nach *Castellani* konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden, die zu einer serologischen Abgrenzung des einen oder anderen Stammes von den übrigen Kulturen berechtigten. Daß kulturelle Abweichungen biochemischer Art des häufigeren als isolierte Merkmale auftreten, ohne in irgendeiner Weise das serologische Verhalten der entsprechenden Stämme zu berühren, steht in bestem Einklang mit den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen zahlreicher Autoren. Es sei besonders auf die Feststellungen bei Angehörigen der Dysenteriegruppe und auf die bereits zitierten *Braun*schen Arbeiten über den Verwendungsstoffwechsel verwiesen.

Die Frage, ob es bei den Xylose nicht vergärenden Stämmen eventuell nicht doch zu einer schwachen Vergärung der Xylose kommt, die möglicherweise durch eine stärkere Bildung von alkalisch reagierenden Stoffwechselprodukten verdeckt wird (*Gassner*), suchten wir durch Titrierung zu entscheiden. Zu diesem Zwecke wurden xylosevergärende und -nichtvergärende Typhusstämme in Nutrosenährmedien gezüchtet; nach verschieden langer Bebrütung wurde die Nährflüssigkeit mit $^1/_{10}$-normaler Salzsäure unter Verwendung von Phenolphthalein als Indicator titriert. Es ergaben sich zwischen den beiden Gruppen *keinerlei Unterschiede*, die eine diesbezügliche Erklärung zuließen. Auch Bestimmungen des p_H-Wertes ergaben für beide Arten *übereinstimmende* Resultate.

Schlußfolgerungen.

1. Die von *Stern* zur Differentialdiagnose innerhalb der Typhus-Paratyphusgruppe empfohlenen Xylose und Arabinose enthaltenden Nährböden wurden an einer größeren Reihe frisch isolierter Typhusstämme geprüft, wobei sich die einzelnen Typhusstämme dem Xylosenährboden gegenüber keineswegs gleichartig verhielten.

2. Von 66 frisch gezüchteten Typhusstämmen und 11 Museumskulturen vergärten nur 55 Stämme die Xylose in der für Typhuskulturen angeblich charakteristischen Weise, während 22 Kulturen auch bei wiederholter Prüfung die Xylose nicht angriffen.

3. Serologisch können die xylosepositiven Stämme von den xylosenegativen Kulturen weder auf Grund der kreuzweise durchgeführten Agglutination mit entsprechenden xylosepositiven und xylosenegativen

Kaninchenimmunsera, noch mittels des Absättigungsversuchs abgetrennt werden.

4. Beziehungen zwischen Xylosegärungsvermögen oder Unvermögen der Typhusbakterien und dem klinischen Verlauf der durch sie bewirkten Erkrankung konnten nicht festgestellt werden. Ebensowenig waren Beziehungen zwischen Herkunft der Stämme (in betreff des Ausgangsmaterials) und ihrem Verhalten der Xylose gegenüber nachweisbar.

5. Dagegen konnte festgestellt werden, daß bei wiederholter, zu verschiedener Zeit durchgeführter Reinzüchtung der Typhusbacillen von ein und demselben Patienten die betreffenden Stämme stets ein gleichartiges Verhalten der Xylose gegenüber erkennen ließen.

6. In Analogie zu den Befunden von *Braun* und seinen Mitarbeitern über ammoniakassimilierende und nichtassimilierende Typhusstämme, sowie zu den Feststellungen von *Mandelbaum* über den Ausfall der Glycerinvergärung bei gewissen Typhusstämmen und endlich zu den *Braun*schen Befunden über das schwankende Verhalten der Vertreter der Typhusgruppe gegenüber der Citronensäure, sprechen auch unsere Befunde über das Verhalten der Typhusstämme zur Xylose dafür, daß nicht alle ernährungsphysiologischen Fähigkeiten sämtlichen Stämmen der Typhusgruppe zukommen.

Nachtrag. Nach Abschluß vorstehender Untersuchungen gelangten noch 7 weitere Typhuskulturen, die sämtlich während der vor kurzem in Hanau aufgetretenen Epidemie aus Blut (Stämme Nr. 2454, 2857, 3069 und 3377), Urin (Stamm 2618) bzw. Darminhalt (Stämme Nr. 2612 und 2388) gezüchtet und uns liebenswürdigerweise von Herrn Dr. *Stavenhagen* am Medizinaluntersuchungsamt in Marburg a. L. überlassen worden waren, zur Prüfung. Die Kultur 2612 wurde aus dem Darminhalt der als Ursache der Epidemie ermittelten Bacillenträgerin isoliert, während die übrigen 6 Stämme von Erkrankten gewonnen wurden. Bemerkenswerterweise erwiesen sich nun sämtliche Stämme als xylosepositiv, also entsprechend der einheitlichen Quelle, von der sich die Erkrankungen ableiteten, auch hinsichtlich des Xylosegärungsvermögens als biologisch gleichartig.

Literaturverzeichnis.

Stern, W., Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **78**, 481. 1916. — *Stern, W.*, ebenda **82**, 49. 1919. — *Bieling, R.*, Dtsch. med. Wochenschr. **42**, Nr. 18, S. 531. 1916. — *Mandelbaum, M.*, Münch. med. Wochenschrift **55**, Nr. 1, S. 19. 1908. — *Braun, H.*, und *C. E. Cahn-Bronner*, Biochem. Zeitschr. **131**, 226 u. 272. 1922.

(Aus der Seuchenabteilung des Instituts „Robert Koch“.
Leiter: Prof. Dr. *B. Lange.*)

Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen.

I. Mitteilung

Von

B. Lange und **R. Freund.**

Bessau[1]) konnte zeigen, daß es gelingt, Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen überempfindlich zu machen gegen intracutan verabfolgtes Tuberkulin. Er injizierte Tuberkelbacillen, die bei 65—100° abgetötet waren, Meerschweinchen in Leber, Lungen, Milz, ferner intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subcutan und intracutan. Die besten Ergebnisse erzielte er bei möglichst schonender Abtötung und bei intraperitonealer Einverleibung. Gänzlich negativ fiel die iv. Impfung aus. Die durch die Vorbehandlung geschaffene Überempfindlichkeit hielt zuweilen viele Monate an, bei einem Tier war sie noch 11 Monate nach der Impfung nachweisbar. Die Ergebnisse von *Bessau* konnten im wesentlichen von *Boecker* und *Nakayama*, *Klopstock*, *Petroff*, *Langer*, *Boquet* und *Nègre* und *Fischl* bestätigt werden, im besonderen auch die lange Dauer der durch die Vorbehandlung erreichten Tuberkulinempfindlichkeit. Während *Bessau* die Ansicht äußert, die u. a. *F. Klemperer* aus seinen Experimenten an Kaninchen (Exstirpation des tuberkulösen Herdes) vor ihm gewonnen hatte, die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin sei geknüpft an den *tuberkulösen Herd*, wird von *Boecker* und *Nakayama* diese Behauptung auf Grund der eigenen experimentellen Beobachtungen bestritten. *Nakayama* sah nämlich mehrfach auch bei solchen Tieren positive Reaktionen, bei welchen die Sektion keine spezifischen Gewebsveränderungen ergab. Die mit 1 Stunde und länger bei 100° erhitzten Bacillen vorgenommenen Experimente *Boeckers* haben übrigens die Tatsache endgültig sichergestellt, daß die Tuberkulinempfindlichkeit durch Injektion wirklich *abgetöteter* Bacillen hervorzurufen ist.

[1]) Über ältere Literatur siehe *Bessau.*

Bessau konnte neuerdings auch bei einem Kinde eine Tuberkulinempfindlichkeit dadurch erzeugen, daß er abgetötete Tuberkelbacillen in eine entzündlich geschwollene Leistendrüse injizierte. Noch überzeugender sind die Mitteilungen von *Langer*. Es ist *Langer* gelungen, bei einer größeren Zahl von Säuglingen Tuberkulinempfindlichkeit der Haut zu erzielen durch intracutane Vorbehandlung mit seinem Impfstoff 147. Dieser Impfstoff ist nicht einheitlich, besteht vielmehr, wie uns Herr *Langer* persönlich mitgeteilt hat, aus humanen Bacillen, die teilweise 2 Stunden bei 70°, teilweise 1 Stunde bei 100° abgetötet wurden. Dabei soll der Erfolg der Impfung wesentlich an die Verwendung einer jungen, sehr schnell wachsenden Kultur geknüpft sein. *Moro* gibt an, eine gleiche Tuberkulinempfindlichkeit erzielt zu haben durch intracutane Injektionen eines Gemisches von abgetöteten Tuberkelbacillen, ja sogar von Tuberkulin mit Kuhpockenlymphe. An Stelle der Lymphe kann nach einer kürzlich erschienenen Mitteilung von *Moro* und *Keller* auch Schweineserum mit Erfolg verwendet werden.

Bei Prüfung seiner vorbehandelten Tiere auf Immunität hat *Bessau* einen deutlichen Schutz der vorbehandelten Tiere einer Infektion gegenüber nicht gesehen. Trotzdem hält er daran fest, daß die Erzeugung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit „*die experimentelle Grundlage einer Tuberkulosesschutzimpfung*“ darstellt. *Langer* ist noch einen Schritt weiter gegangen, indem er die von ihm angewandte Behandlung von Säuglingen mit abgetöteten Tuberkelbacillen *als Immunisierungsverfahren für die Praxis empfiehlt.* Inwieweit die von *Langer* selbst oder von anderen Ärzten nach seiner Methode vorbehandelten Kinder einen echten Tuberkuloseschutz besitzen, kann erst nach einer jahrelangen Beobachtung entschieden werden. Da die Behandlung unschädlich ist, könnte sie wohl unbedenklich an einer größeren Zahl von Säuglingen durchgeführt werden. Was *Langers* Tierversuche betrifft, so läßt sich aus ihnen, wie von dem Autor selbst zugegeben wird, eine einigermaßen sichere Stütze für die Annahme einer Immunität infolge der Vorbehandlung nicht gewinnen. Eine Reihe von Experimenten anderer Autoren an Meerschweinchen sprechen sogar scheinbar direkt dagegen, daß durch abgetötete Bacillen überhaupt, durch die *Langer*sche Methodik im besonderen ein Impfschutz zu erzielen ist (*Uhlenhuth* und *Joetten*, *Selter*, *Seligmann* und *v. Gutfeld*, *Fischl*, *Dold* u. a.). Gelegentlich der Besprechung unserer eigenen Immunisierungsversuche an Meerschweinchen in der zweiten Mitteilung werden wir auf diese Experimente näher eingehen müssen. An dieser Stelle sei nur so viel bemerkt, daß bei *einer so schweren Infektion*, wie sie die genannten Autoren zur Immunitätsprüfung angewandt haben, ein *schwacher Grad von Impfschutz* — ein solcher kommt doch aller Voraussicht nach nur in Betracht — *sich unmöglich nachweisen läßt.*

Wir haben nun selbst Untersuchungen angestellt. Es kam uns zunächst darauf an, zu ermitteln, ob das *Langer*sche Verfahren im Meerschweinchenversuch *in bezug auf die Erzeugung einer Tuberkulinempfindlichkeit* mehr leistet als die Behandlung z. B. nach *Bessau* oder *Boecker* und *Nakayama*. Zweitens mußte geprüft werden, ob die vorbehandelten Meerschweinchen irgendwelche *Anzeichen eines Schutzes der Infektion gegenüber* erkennen ließen.

Unsere Untersuchungen sind z. Z. noch nicht abgeschlossen. Die erste Frage ist aber, wie wir glauben, auf Grund der vorliegenden Beobachtungen bereits zu beantworten. Es seien deshalb im folgenden unsere Erfahrungen mitgeteilt.

Vorbehandlung mit dem Impfstoff nach Langer.

Mit dem uns von Herrn Dr. *Langer* überlassenen Impfstoff 147 (Op. Nr. 168, Bacillen 2 mal 1 Stunde bei 70° erhitzt) wurden 14 Meerschweinchen intracutan vorbehandelt, und zwar erhielt jedes Tier dem *Langer*schen Vorgehen entsprechend an 4 verschiedenen Stellen des Bauches 0,15 ccm der Bacillenaufschwemmung oder, da 1 ccm 2 mg Bacillen enthielt, 0,3 mg, im ganzen also $4 \times 0{,}3 = 1{,}2$ mg. Unmittelbar im Anschluß an die Impfung entstanden bei den Tieren linsen- bis erbsengroße Knötchen, die noch mehrere Wochen nach der Impfung nachweisbar waren. Das Ergebnis der Tuberkulinprüfung ist aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 1. *Einmalige Vorbehandlung von Meerschweinchen intracutan nach Langer. Impfstoff 147. Abtötung der Bacillen bei 70°.*

Nr. der Tiere	Tuberkulinintracutanprüfung			
	5 Wochen nach der Behandlung. Beobachtung nach		2½ Monate nach der Behandlung. Beobachtung nach	
	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
32	0	+	++	+
33	0	0	0	0
34	0	0	—	—
35	+	+	++	++
36	+	+	—	—
37	—	—	—	—
38	++	+++	++	+
40	0	0	—	—
41	+++	+++	+++	+++
42	+++	+++	+++	+++
43	++	++	+	0
47	++	+++	++	++
49	+++	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++	+++

— bedeutet: Prüfung nicht vorgenommen, da Tier vorzeitig verendet. Bei **M. 49** war die Reaktion noch nach 5 Monaten +++, die übrigen Tiere wurden später nicht wieder geprüft.

In dieser wie in den nachfolgenden Tabellen sind die Gewichte der einzelnen Tiere nicht mit aufgeführt, da sich keine Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Gewicht und der Tuberkulinempfindlichkeit ergaben (vgl. Bemerkung S. 576). Die Stärke der intracutanen Tuberkulinreaktion ist nach dem Roemerschen Schema mit +, ++ und +++ angegeben. Nur die Bezeichnung +++ entspricht der typischen Kokardreaktion. Aus der Tabelle geht hervor, daß bei der ersten Prüfung 6 von 13 Tieren mit typischer Tuberkulinreaktion reagierten. Bei der zweiten Prüfung waren es 4 von 10 Tieren. Die nach 5 Monaten bei einem Tier (M. 49) vorgenommene dritte Prüfung ergab eine auffallend starke Reaktion insofern, als das zentrale Blutextravasat eine Größe von 20 : 6 mm aufwies. Das erwähnte M. 49 wurde 6 Monate nach der Behandlung getötet. Es zeigte keine Spur einer tuberkulösen Erkrankung. Auch die Weiterverimpfung von Portal-, Tracheal- und Halsdrüsen auf gesunde Meerschweinchen hatte ein negatives Resultat. Die aus der *Langer*schen Versuchsreihe interkurrent nach 2—4 Monaten eingegangenen Tiere erwiesen sich bei der Sektion gleichfalls als frei von Tuberkulose. Auch in diesen Fällen hatte die Verimpfung von Lymphdrüsen und der Milz auf andere Tiere stets ein negatives Ergebnis.

Vorbehandlung mit dem Impfstoff nach Boecker.

Ungefähr gleichzeitig mit der Behandlung der ersten Gruppe von Tieren nach *Langer* wurden mehrere Serien von Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen älterer Kulturen, die nach *Boecker* an zwei Tagen je eine $^3/_4$ Stunde bei 100° abgetötet waren, behandelt, und zwar Serie 1 intracutan, Serie 2 subcutan, Serie 3 intravenös.

Die Intracutanbehandlung wurde in der gleichen Weise wie bei den Tieren der Tabelle 1 an vier Stellen der Bauchhaut vorgenommen. Jedes Tier erhielt 4 × 0,3 mg = 1,2 mg Bacillen. Bei der subcutanen Vorbehandlung wurde 2 mal in Abständen von 1 Woche 50 mg injiziert, erst am rechten, dann am linken Hinterschenkel. 50 mg wurden auch iv. gegeben.

Die Infiltrate bei den Intracutantieren waren ähnlich denen der *Langer*schen Gruppe, nur schwächer ausgebildet. Sie gingen auch schon nach 14 Tagen bis 3 Wochen zurück. Nach der 1. Subcutanbehandlung war die Gewebsreaktion fast durchweg eine geringe, nur bei einem Tier bildete sich ein bohnengroßer Absceß aus. Nach der 2. subcutanen Impfung reagierten fast alle Tiere mit bohnengroßen bis haselnußgroßen Infiltraten der Cubitalgegend, die nach 14 Tagen vereiterten und dann vielfach durch die Haut zum Durchbruch kamen. Bei diesen Tieren trat auch im Gegensatz zu den Intracutantieren deutliche Schwellung und Verhärtung der Cubitaldrüsen auf. Bei einzelnen Tieren waren erbsengroße harte Cubitaldrüsen, einseitig oder doppelseitig, noch nach 5 Monaten nachzuweisen.

Das Ergebnis der Tuberkulinprüfung ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 2. *Vorbehandlung von Meerschweinchen mit einem nach Boecker hergestellten Impfstoff intracutan, subcutan und intravenös. 100°-Impfstoff.*

Nr. der Tiere	Art der Vorbehandlung	Tuberkulinintracutanprüfung: nach 5 Wochen. Beobachtung nach 24 Std.	48 Std.	nach $2^1/_2$ Monaten. Beobachtung nach 24 Std.	48 Std.	nach 5 Monaten. Beobachtung nach 24 Std.	48 Std.
57	1 mal 1,2 mg intracutan	+++	+++	+++	+++	·	·
58		+++	+++	0	0	·	·
59		+	0	0	0	·	·
60		+++	+++	0	+	++	++
61		+++	+++	+	++	·	·
62		—	—	—	—	—	—
63		+	+	0	0	—	—
64		+++	+++	+	++	—	—
65		+	+	—	—	—	—
66		+	+	0	+	++	++
67	2 mal 50 mg subcutan	+	+	+++	++	·	·
68		+++	+++	+	++	—	—
69		+	+	0	0	·	·
70		+	+	+++	+++	—	—
71		0	0	+	0	·	·
72		0	0	—	—	—	—
73		+	+	—	—	—	—
74		0	0	++	++	·	·
75		+	+	0	0	·	·
76		0	0	—	—	—	—
80	1 mal 50 mg iv.	+++	+++	+	0	·	·
81		—	—	—	—	—	—
84		0	0	+	0	·	·

Wie die Tabelle zeigt, reagierten bei der ersten Tuberkulinprüfung von der Serie 1 von 9 Tieren 5 positiv mit typischer Reaktion, von der Serie 2 unter 10 nur 1, Serie 3 von 2 Tieren 1. Bei der zweiten Prüfung war in der Serie 1 nur 1 Tier von 8 einwandfrei positiv, in der Serie 2 von 7 Tieren 2, in der Serie 3 von 2 Tieren keins. Die 2 überlebenden bzw. nicht für den Immunitätsnachweis verwandten Meerschweinchen der ersten Serie reagierten beide etwa 5 Monate nach der Vorbehandlung noch mit ++.

Es sind also sowohl die Versuche mit dem *Langer*schen Impfstoff als auch die mit dem nach *Boecker* hergestellten sehr unregelmäßig ausgefallen. Unter den geprüften Behandlungsarten scheint die intracutane die stärkste Wirkung zu haben, aber auch die subcutane und die intravenöse erzielten in einigen Fällen typische Überempfindlichkeit. Vergleichen wir die Resultate der Tuberkulinprüfung aus Tabelle 1 mit denjenigen der Tabelle 2, so sind von den *Langer*-Tieren typisch tuberkulinempfindlich 6 von 10, von den *Boecker*-Tieren, die auch intracutan behandelt waren (Serie 1), 5 von 9. Nach der zweiten Tuber-

kulinprüfung ist aber von den mit 70°-Impfstoff vorbehandelten Meerschweinchen ein größerer Prozentsatz überempfindlich als von den mit 100°-Impfstoff behandelten (4 von 10 gegen 1 von 8). Allerdings sahen wir bei M. 60 und M. 66, die bei der zweiten Prüfung atypisch reagierten, die Reaktion zu späterer Zeit wieder ++ werden. Es kommt also vor, daß die Reaktion später wieder stärker wird, daher ist noch nicht gesagt, daß die Tuberkulinempfindlichkeit bei Verwendung von 100°-Bacillen früher erlischt als bei Injektionen von 70°-Bacillen. Daß eine sehr langdauernde Tuberkulinempfindlichkeit auch durch 100°-Bacillen zu erzielen ist, beweisen die Erfahrungen von *Boecker* und *Nakayama*. Mit Rücksicht auf diese Beobachtungen und auf die recht erheblichen Differenzen im Impferfolge bei den in ganz gleicher Weise vorbehandelten Tieren möchten wir auf die etwas besseren Resultate, die wir mit der *Langer*schen Methode erzielen konnten, keinen Wert legen. Die Unterschiede können durch Zufall bedingt sein.

Bei den subcutan vorbehandelten Meerschweinchen ist uns wie auch *Boecker* u. a. aufgefallen, daß im allgemeinen die Tiere von geringerem Körpergewicht schlechter reagieren als die von höherem, das Gewicht ist aber, wenigstens soweit es über 250 g beträgt, nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Es gibt Tiere, die nach der Behandlung gut zunehmen und trotzdem nicht reagieren (M. 71), und umgekehrt solche, die wenig zunehmen und doch überempfindlich werden (M. 68).

Zweimalige intracutane Vorbehandlung mit abgestuften Mengen von 100°-Bacillen.

Es erhielten 4 Tiere an 4 Stellen der Bauchhaut je 1 mg, andere 2 je 0,1 mg, 4 weitere je 0,001 mg Bacillenmasse einer bovinen Kultur intracutan. Die Behandlung wird nach einem Monat wiederholt. Leider starb ein großer Teil der so behandelten Meerschweinchen kurz nach der zweiten Behandlung an einer Stallseuche. Übrig blieben nur 2 Tiere der größten und 1 Tier der kleinsten Dosis. Bei diesen drei überlebenden Tieren wurde 1 Monat nach der zweiten Behandlung die Tuberkulinreaktion angestellt. Sie ergab bei sämtlichen 3 Tieren typische Kokardreaktion, die auch nach 48 Stunden in gleicher Stärke nachweisbar war. Es gelingt also auch die Erzeugung der Tuberkulinempfindlichkeit durch Injektion *kleiner* Bacillenmengen. Im übrigen ist die Zahl der Tiere zu gering, um aus diesen Versuchen auf die Wirkung der hier angewandten Vorbehandlungsmethode zu schließen.

Wiederholte Vorbehandlung mit gleichen Bacillenmengen auf verschiedenen Wegen. Abtötung der Bacillen zur Impfstoffherstellung bei 70° und bei 100°.

Wir haben uns nun aus jungen Kulturen des *Langer*schen Stammes selbst einen Impfstoff hergestellt nach *Langers* Angaben und untersucht,

ob durch mehrmalige Vorbehandlung sich die Resultate verbessern ließen. Dabei haben wir auch geprüft, ob die *Art der Impfung* (intracutan, subcutan, intravenös und intraperitoneal) einerseits, die zur Herstellung des Impfstoffs verwandte Abtötungstemperatur andererseits auf das Zustandekommen der Tuberkulinempfindlichkeit einen Einfluß hat.

Es wurden mehrere Gruppen von Meerschweinchen annähernd gleichen Gewichts viermal in Abständen von 1 Woche intracutan, subcutan, intraperitoneal und intravenös pro Behandlungstag mit je 1 ccm, enthaltend 2 mg Bacillenmasse, vorbehandelt. Bei der intracutanen Vorbehandlung wurde nach *Langer* der Impfstoff, und zwar je 0,15 ccm einer 2 mg pro 1 ccm enthaltenden Suspension an vier Stellen der Bauchhaut injiziert, die Gesamtmenge pro Behandlungstag 0,6 ccm = 1,2 mg ist also geringer als bei den übrigen Arten der Vorbehandlung. Als Impfstoff wurde eine 3 Wochen alte humane Kultur benutzt. Ein Teil der Tiere erhielt eine Aufschwemmung dieser Kultur 2 Stunden bei 70°, ein anderer Teil die gleiche Aufschwemmung 2 Stunden bei 100° abgetötet.

Im allgemeinen vertrugen die Tiere die Behandlung schlecht. Nur die subcutan vorbehandelten nahmen während der Behandlung zu, die meisten Tiere der anderen Gruppen dagegen verloren an Körpergewicht. Am größten war der Gewichtsverlust bei den peritoneal und intravenös behandelten Meerschweinchen. Bei einem kleinen Teil der Tiere trat der Tod ein — offenbar infolge der schon von früheren Autoren oft beschriebenen Toxinresorption[1]). Von 24 Intracutantieren verendeten 3 = ca. 13%, von 10 Peritonealtieren 2 = 20%, von den subcutan und intravenös behandelten keins.

Die Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

Wie die Tabelle erkennen läßt, ist es, wenn auch keineswegs regelmäßig, gelungen, durch die Vorbehandlung die überwiegende Mehrzahl der Tiere tuberkulinempfindlich zu machen. Eine typische Kokardreaktion konnte indessen nur bei 3 Tieren (M. 1020, 1027 und 1024) erzielt werden.

Von den Intracutantieren reagierten bei der *ersten Tuberkulinprüfung* 13 von 21 negativ (0, ± oder +), 6 Tiere mit ++, 2 mit +++. Ein auffallender Gegensatz ist hier zu bemerken zwischen den Tieren, bei denen die intracutane Tuberkulininjektion in der Gegend der durch die Vorbehandlung gesetzten Knötchen, und den Tieren, bei denen sie in einem Abstand von 2 cm von diesen Knötchen entfernt vorgenommen wurde. Die Meerschweinchen der ersten Reihe zeigten nämlich durchweg negative bzw. atypische Reaktion, die der zweiten dagegen überwiegend positive (++ und +++). Die Tatsache, daß die Haut nicht *gleichmäßig* tuberkulinempfindlich geworden ist, ist von Interesse.

---

[1]) Die Sektionsbefunde gaben über die Todesursache keinen Aufschluß, im besonderen konnten niemals pathogene Keime aus Milz und Herzblut gezüchtet werden.

Tabelle 3.

Wiederholte Vorbehandlung von Meerschweinchen mit abgetöteten Tuberkelbacillen. intracutan, intraperitoneal, subcutan und intravenös. 70°- und 100°-Impfstoff.

Nr. der Tiere	Art der Behandlung: Bacillen abgetötet bei °	Dosis in mg	Applikation	Tuberkulinintracutanprüfung: 5 Wochen nach d. ersten, 10 Tage nach der letzten Behandlung, Beobachtg. nach 24 Std.	48 Std.	2½ Mon. nach d. ersten, 6 Wochen nach der letzten Behandlung, Beobachtg. nach 24 Std.	48 Std.	3½ Mon. nach d. ersten, 2½ Mon. nach der letzten Behandlung, Beobachtg. nach 24 Std.	48 Std.	
1002*	70	4 mal 1,2	ic.	+	+	+ +	+ +	·	·	·
1003*	70	4 „ 1,2	„	+	0	+ +	+ +	·	·	·
1004*	70	4 „ 1,2	„	+	·	+	+	·	·	·
1012*	70	4 „ 1.2	„	0	·	+	+ +	0	0	·
1015*	70	4 „ 1,2	„	±	·	+ +	+ +	·	·	·
1017*	70	4 „ 1,2	„	0	·	+	0	+ +	+	·
1001	70	4 „ 1,2	„	—	—	—	—	·	·	†
1008	70	4 „ 1,2	„	—	—	—	—	·	·	†
1009	70	4 „ 1,2	„	+ +	·	+ +	+ +	·	·	·
1010	70	4 „ 1,2	„	+ +	·	+ +	+ +	·	·	·
1011	70	4 „ 1,2	„	+	·	+ +	+ +	·	·	·
1014	70	4 „ 1,2	„	+ +	—	—	—	·	·	†
1019	100	4 „ 1,2	„	+	+	+	+	·	·	·
1020	100	4 „ 1,2	„	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	·	·	·
1021	100	4 „ 1,2	„	—	—	—	—	·	·	†
1096	100	4 „ 1,2	„	+ +	+ +	+ + +	+ +	·	·	·
1025	100	4 „ 1,2	„	+	+	+ +	+ +	·	·	·
1026	100	4 „ 1,2	„	+ +	+ +	+ + +	+ +	·	·	·
1027	100	4 „ 1,2	„	+ +	+ + +	+	0	·	·	·
1016	100	4 „ 1,2	„	+ +	+ +	+ +	+ +	·	·	·
1018*	100	4 „ 1,3	„	0	—	—	—	·	·	†
1028*	100	4 „ 1,2	„	0	·	+ +	+ +	·	·	·
1032*	100	4 „ 1,2	„	0	·	+ +	+	+	+	·
1033*	100	4 „ 1,2	„	0	·	+ +	+	+	+ +	·
1024	70	4 mal 2	ip.	+ + +	+ + +	+	+	+	+ +	·
1034	70	4 „ 2	„	+	+	+ +	+ +	·	·	·
1037	70	4 „ 2	„	+ +	+ +	+ +	+ +	·	·	·
1038	70	4 „ 2	„	—	—	—	—	·	·	†
1039	70	4 „ 2	„	+	+	+ +	+ +	·	·	·
1040	100	4 „ 2	„	+	+	+	+ +	·	·	·
1041	100	4 „ 2	„	+ +	+ +	0	+ +	·	·	·
1042	100	4 „ 2	„	—	—	—	—	·	·	†
1043	100	4 „ 2	„	+ + +	+ +	+ + +	+ +	·	·	·
1044	100	4 „ 2	„	0	+	0	+ +	·	·	·
1103	70	4 „ 2	subc.	0	0	+ +	+ +	·	·	·
1046	70	4 „ 2	„	+	0	+ +	+ +	·	·	·
1047	70	4 „ 2	„	0	0	+ +	+ +	·	·	·
1048	70	4 „ 2	„	0	0	+ +	+	·	·	·
1049	70	4 „ 2	„	0	0	+	+	+ +	+ +	·

Tabelle 3. *(Fortsetzung.)*

Nr. der Tiere	Art der Behandlung			Tuberkulinintracutanprüfung						
	Bacillen abgetötet bei °	Dosis in mg	Applikation	5 Wochen nach d. ersten, 10 Tage nach der letzten Behandlung Beobachtg. nach		$2^1/_2$ Mon. nach d. ersten, 6 Wochen nach der letzten Behandlung Beobachtg. nach		$8^1/_2$ Mon. nach d. ersten, $2^1/_2$ Mon. nach der letzten Behandlung Beobachtg. nach		
				24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	
1102	100	4 mal 2	subc.	±	+	++	++	•	•	•
1051	100	4 „ 2	„	0	+	++	++	•	•	•
1052	100	4 „ 2	„	0	±	+	+	+	++	•
1053	100	4 „ 2	„	0	0	+	+	•	•	•
1054	100	4 „ 2	„	+	++	++	++	•	•	•
1005	70	4 „ 2	iv.	0	•	0	+	•	•	•
1006	70	4 „ 2	„	0	•	•	•	•	•	†
1007	70	4 „ 2	„	0	•	+	++	•	•	•
1013	70	4 „ 2	„	0	0	++	++	•	•	•
1022	70	4 „ 2	„	0	0	+	+	+	+	•
1029	100	4 „ 2	„	0	0	0	0	0	0	•
1030	100	4 „ 2	„	0	0	0	+	•	•	•
1031	100	4 „ 2	„	0	0	++	++	•	•	•
1035	100	4 „ 2	„	0	0	+	++	•	•	•
1036	100	4 „ 2	„	•	•	•	•		•	†

Bei den mit einem * bezeichneten Tieren wurde bei der 1. Tuberkulinprüfung die intracutane Injektion des Tuberkulins *zwischen* den durch die Vorbehandlung entstandenen Knötchen in der Haut vorgenommen, bei allen übrigen Tuberkulinprüfungen der Intracutantiere dagegen 2 cm von diesen Knötchen entfernt in der seitlichen Bauchgegend.

Von 8 Peritonealtieren reagierten bei der ersten Tuberkulinprüfung 4 negativ bzw. atypisch, 2 mit ++, eins mit +++ (nach 48 Stunden ++) und 1 mit typischer Kokardreaktion, die auch nach 48 Stunden noch in gleicher Stärke vorhanden war.

Die subcutan und intravenös vorbehandelten Meerschweinchen reagierten zunächst sämtlich negativ.

Bei der *zweiten Tuberkulinprüfung* zeigten von 19 Cutantieren 6 negative bzw. atypische Reaktion, 12 positive Reaktion ++, 1 typische Kokardreaktion. Von 8 Peritonealtieren reagierte 1 atypisch, 7 mit ++ (1 von diesen 7 hatte nach 48 Stunden angedeutete Kokardreaktion gezeigt), von 10 Subcutantieren 4 atypisch, 6 mit ++, von 8 intravenös behandelten Tieren 4 negativ bzw. atypisch, 4 mit ++.

Während also bei der ersten Tuberkulinprüfung allein Cutan- und Peritonealtiere Tuberkulinempfindlichkeit zeigen, die anderen Gruppen nicht, zeigen die Meerschweinchen der einzelnen Gruppen bei der zweiten Prüfung nur noch geringe Unterschiede. Am stärksten reagieren die intracutan und intraperitoneal vorbehandelten Tiere, es folgt die Gruppe

der subcutan behandelten. Unter den intravenös behandelten Tieren sind die meisten Versager. Der wesentlich günstigere Ausfall der zweiten Tuberkulinprüfung, verglichen mit der ersten, bei den subcutan und intravenös geimpften Tieren, mag teilweise mit der sensibilisierenden Wirkung der ersten intracutanen Tuberkulininjektion zusammenhängen.

Was die Art der Reaktionen betrifft, so wurde, wie die Tabelle zeigt, sowohl beobachtet, daß anfänglich starke Reaktionen sich nach 48 Stunden verminderten, als auch, daß die Stärke der Reaktion nach 48 Stunden zunahm.

In Übereinstimmung mit den Erfahrungen von *Bessau* und *Boecker* sahen wir alle Übergänge von der atypischen zur typischen starken Tuberkulinreaktion. Die Kokardreaktion, die wir beobachtet haben, ist von derjenigen, wie sie tuberkuloseinfizierte Tiere zeigen, nicht zu unterscheiden. Mit Rücksicht auf diese Beobachtungen und auf die Tatsache, daß auch tuberkuloseinfizierte Meerschweinchen nicht immer mit einer typischen Kokardreaktion, sondern nicht so selten auch mit ++ reagieren, möchten wir mit *Bessau*, *Boecker* und *Nakayama*, *Petroff* und *Langer* und im Gegensatz zu *Selter* die beobachteten positiven Reaktionen (+++ und ++) als echte Tuberkulinreaktionen ansehen, die sich von der Reaktion tuberkuloseinfizierter Tiere entweder gar nicht oder doch *nur quantitativ* unterscheiden.

Vergleichen wir die Ergebnisse der viermaligen Vorbehandlung mit denjenigen unserer früheren Versuche, so scheint die mehrmalige Behandlung gegenüber der einmaligen keine wesentliche Verbesserung zu sein. Die stärkste Wirkung wurde durch zweimalige intracutane Vorbehandlung erzielt. Doch sind die Versuche nicht zahlreich genug, um bindende Schlüsse nach dieser Richtung hin zu rechtfertigen. Wir haben absichtlich nicht weitere Experimente angestellt mit dem Ziel, *die optimale Vorbehandlungsmethode* zu ermitteln. Es schien uns zweckmäßig, zunächst das Ergebnis der *Schutzversuche* bei den positiv reagierenden Tieren abzuwarten. Für den Fall, daß diese negativ ausfallen, verliert die Frage, welche Vorbehandlung die optimale ist, erheblich an Interesse. Eine Reihe von Versuchen mit Vorbehandlung per os und von den Lungen aus (durch Inhalation) ist z. Z. noch nicht abgeschlossen.

Ein Unterschied zwischen der Behandlung mit 70° und 100° Impfstoff konnte in den Versuchen der Tabelle 3 nicht nachgewiesen werden.

Nehmen wir die Resultate der *Langer*schen Behandlung zusammen (Tab. 1 und 3) und vergleichen sie mit den Ergebnissen unserer Behandlung nach *Boecker* und der zweimaligen Vorbehandlung mit boviner Kultur einerseits, mit den von *Langer*, *Bessau*, *Boecker* u. a. mitgeteilten Beobachtungen andererseits, so kommen wir zu dem Schluß, daß für eine Überlegenheit der *Langer*schen Methode aus den bisher vorliegenden Experimenten sich Anhaltspunkte nicht gewinnen lassen.

Versuche, eine Tuberkulinempfindlichkeit mit unspezifischen Mitteln zu erzeugen.

Nach neuen Experimenten von *Yu* können der Tuberkulinreaktion ähnliche Reaktionen bei Meerschweinchen auch durch Vorbehandlung der Tiere mit unspezifischen Stoffen, z. B. abgetöteten Typhus- und Colibazillen erzeugt werden. *Uhlenhuth* und *Yu* heben hervor, daß diese Reaktionen sich insofern von der echten Tuberkulinreaktion unterscheiden, als sie nach 48 Stunden schwächer werden, was bei der Reaktion tuberkuloseinfizierter Meerschweinchen niemals der Fall ist.

Wir selbst haben an einer Reihe von Tieren die Wirkung intracutaner Vorbehandlung mit Milzextrakt von Meerschweinchenmilz, mit Rinderserum und abgetöteten Colibakterien untersucht. Die intracutan an 4 Stellen der Bauchhaut behandelten Tiere verhielten sich bei der 4 Wochen nach der Vorbehandlung vorgenommenen intrakutanen Tuberkulinprüfung negativ. Darauf wurde die Einspritzung der verschiedenen unspezifischen Mittel intracutan wiederholt. Unmittelbar nach dieser zweiten Injektion wurden bei keinem der mit Serum behandelten Tiere Erscheinungen an der Injektionsstelle beobachtet. Dagegen traten sowohl bei den mit Milzextrakt wie mit Colibakterien erneut geimpften Tieren an den Injektionsstellen Quaddeln mit Hautrötung auf, von Erbsen- bis Pfennigstückgröße, die indessen zum Unterschied gegen die Tuberkulinreaktion schon nach 48 Stunden zum großen Teil wieder abgeklungen bzw. stark zurückgegangen waren. 4 Wochen nach der zweiten Injektion und 2 Monate nach der ersten Tuberkulinprüfung wurde eine zweite intracutane Tuberkulinprüfung vorgenommen. 4 Serumtiere reagierten nach 24 Stunden +, ++, ++, ++, nach 48 Stunden +, +, +, 0; 3 Milztiere nach 24 Stunden ++, +, +, nach 48 Stunden ++, +, +. Anders verhielten sich die Colitiere. Von 3 z. Z. der zweiten Tuberkulinprüfung noch lebenden Meerschweinchen reagierte *1 mit typischer Kokardreaktion*, die auch nach 48 Stunden noch in gleicher Stärke vorhanden war, die 2 anderen mit ++, nach 48 Stunden ebenfalls ++. Diese Reaktionen waren bei sämtlichen 3 Colitieren noch wochenlang nachweisbar, es trat sogar bei 2 Tieren eine zentrale Schorfbildung an der Injektionsstelle auf, wie wir sie häufig bei der Tuberkulinreaktion tuberkuloseinfizierter Tiere beobachten.

Es bleibe dahingestellt, inwieweit die erste Tuberkulinprüfung sich bei den Colitieren an der sensibilisierenden Wirkung beteiligt hat, nach Kontrollversuchen mit alleiniger Tuberkulinvorbehandlung kann zwar, wie dies ja *Seligmann* und *Klopstock* festgestellt haben, eine gewisse Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugt werden, die Reaktionen sind aber in der Regel schwach, sie erreichen selten den Grad ++, niemals kommen Kokardreaktionen zustande. Es ist also mindestens

durch die Vorbehandlung mit Colibakterien dazu beigetragen worden, daß sich eine so starke Tuberkulinempfindlichkeit bei den geprüften Tieren ausbildete.

Eine derartige unspezifische Vorbehandlung gibt aber sehr unsichere Resultate. In einer Reihe neuerer Versuche mit Colivorbehandlung konnten wir positive Ergebnisse wie die oben mitgeteilten überhaupt nicht erzielen.

Zusammenfassung.

1. Es gelingt, bei Meerschweinchen eine *Tuberkulinempfindlichkeit* zu erzeugen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen auf intracutanem, subcutanem, intraperitonealem und intravenösem Wege.

2. Die Resultate sind, auch bei wiederholter Vorbehandlung, recht *unregelmäßig*.

3. Die bei der Nachprüfung mit Tuberkulin erzielten Hautreaktionen sind teilweise *von der Tuberkulinreaktion tuberkuloseinfizierter Tiere nicht zu unterscheiden.*

4. Die intracutane und intraperitoneale Vorbehandlung erwies sich der subcutanen und intravenösen gegenüber überlegen.

5. Eine stärkere Wirkung der Vorbehandlung mit dem *Langer*schen Impfstoff verglichen mit anderen Behandlungsmethoden (*Bessau, Boecker*) war nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

6. Unterschiede bei Verwendung von 70° und 100° Impfstoff traten nicht konstant hervor.

7. Die zweimalige Vorbehandlung ergab bessere Resultate als die einmalige, aber auch bessere als die viermalige.

8. Gelegentlich gelingt die Erzeugung einer Tuberkulinempfindlichkeit bei Meerschweinchen auch durch intracutane Injektion abgetöteter Colibacillen verbunden mit nachfolgender intracutaner Tuberkulininjektion.

Literaturverzeichnis.

Bessau, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 801; Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 371; Klin. Wochenschr. 1925, S. 337. — *Boecker*, Zeitschr. f. Hyg. **101**, 1. 1923. — *Boquet* und *Nègre*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 335. 1925. — *Dold*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1763. — *Fischl*, Zeitschr. f. Tuberkul. **42**, 3. 218. — *Klemperer, F.*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **30**, 444. 1914. — *Klopstock*. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1099. — *Langer, H.*, Klin. Wochenschr. 1924. S. 1944; Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 513. — *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 172. — *Moro* und *Keller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 1015. — *Nakayama*, Zeitschr. f. Hyg. **102**, 581. 1925. — *Petroff*, Journ. of Immunol. **9**. 309. 1924. — *Seligmann* und *v. Gutfeld*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 1064. — *Seligmann* und *Klopstock*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **33**, 467. 1921. — *Selter*. Zeitschr. f. Hyg. **95**, 233. 1922; Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1825. — *Selter* und *Geschke*, Zeitschr. f. Hyg. **102**, 303. 1924. — *Uhlenhuth* und *Joetten*. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 877 u. 901. — *Yu*, Med. Klinik 1925, Nr. 11.

(Aus dem Bakteriologischen Institut in Charkow. — Direktor: Prof. *S. Zlatogoroff*.)

Untersuchungen über die Möglichkeit eines Überganges von säurefesten Saprophyten in echte Tuberkelbacillen.

Von

Prof. **S. Zlatogoroff,** Dr. med. **M. Zechnowitzer** und **M. Koschkin.**

Bekanntlich wird die Frage nach der Wechselbeziehung zwischen den säurefesten Saprophyten und den echten Tuberkelbacillen schon seit lange (seit 1897—98) debattiert. Dieser Frage ist eine ziemlich bedeutende Literatur gewidmet.

Schon der Begriff „Apathogenität" der säurefesten Saprophyten rief eine Zeitlang Streitigkeiten hervor. Ohne auf die Gesamtgruppe der Säurefesten einzugehen, lassen sich bereits betreffs der im folgenden zu studierenden Objekte, nämlich des Timotheebacillus und der Bac. *L. Rabinowitsch*, die verschiedensten Ansichten einer Reihe von Autoren anführen.

So rief nach *Moeller* die Injektion von Timotheebacillen in die Bauchhöhle der Meerschweinchen nach 1—2 Tagen oder nach 5—6 Wochen den Tod derselben hervor, wobei im Blute die Bacillen, in den Lungen sogar Kavernen nachgewiesen wurden. Im Gegenteil erholten sich nach *Kayser* die Meerschweinchen bei intraperitonealer Infizierung derselben mit Timotheebacillen innerhalb 3—4 Wochen vollkommen. *Potet* fand in ähnlichen Fällen in den Herden der Bauchhöhle käsige Massen, *Kayser* will dagegen nichts derartiges beobachtet haben. *Lubarsch* konnte bei Kaninchen, denen er den Timothee-Grasbacillus intravenös oder in die Nieren einführte, Gewebsveränderungen feststellen, welche von den echten Tuberkeln kaum zu unterscheiden waren. *Kayser* und *Hölscher* konnten dagegen diesen Befund nicht bestätigen. Und während *Hölscher* bei den Meerschweinchen (intravenös) in ähnlichen Fällen Riesenzellenbildungen ohne Epitheloidzellen beobachtet hat, behauptet *Kayser*, keine Riesenzellen gefunden zu haben. *Zechnowitzer*, der den Raupen Galeria melonella den Timotheebacillus einverleibte, konnte in den Geweben derselben Veränderungen beobachten, welche denjenigen, die durch den Tuberkelbacillus des Typus humanus hervorgerufen werden, analog waren (*Metalnikow*). *L. Rabinowitsch* fand bei der intraabdominalen Injektion ihres Bacillus in den Organen der Bauchhöhle

Knötchen mit Riesenzellen, ein Befund, den *Kayser* nicht erheben konnte.

Das Interesse für die Frage, ob es überhaupt möglich sei, daß säurefeste Saprophyten in echte Tuberkelbacillen übergehen, ist so groß, daß von den 4 programmäßigen Vorträgen auf dem internationalen Tuberkulosekongreß in der Schweiz 1924 Prof. *A. Calmette* seinen Vortrag speziell dieser Frage widmete.

Indem er die Literatur der letzten Jahre (1920, 1921 und 1922), und zwar die Arbeiten von *Bruno Lange*, *W. Kolle*, *H. Schloßberger* u. *W. Pfannenstiel*, *Igersheimer* u. *Schloßberger*, *San-Felice*, *Bruno Heimann* u. *W. Strauss*, sowie die früheren Arbeiten seiner eigenen Schule (1905) resümiert, kommt *A. Calmette* zu dem Schluß, daß bis auf den heutigen Tag weder für das Vorkommen eines natürlichen — in der Natur — noch eines künstlichen — im Experiment — Überganges von säurefesten Saprophyten in virulente echte Tuberkelbacillen der experimentelle Beweis erbracht worden sei. Diese objektive Schlußfolgerung *Calmettes* ist jedoch offenbar nur so zu verstehen, daß es keine Methode gebe, mittels deren objektiv — im Experiment — die Möglichkeit eines Überganges von säurefesten Saprophyten in echte Tuberkelbacillen nachgewiesen werden könnte.

Vom theoretischen Standpunkte aus ist eine solche Möglichkeit nicht absolut ausgeschlossen. In der gleichen Lage befand sich eine Zeitlang das entgegengesetzte Problem, nämlich die Gewinnung von nichtvirulenten, für den tierischen Organismus apathogenen Dauerformen aus sicher virulenten Tuberkelbacillen. Nach den Mitteilungen der *Calmette*schen Schule zu urteilen, ist diese Aufgabe offenbar von der erwähnten Schule in befriedigender Weise gelöst worden, und zwar: mit Hilfe einer besonderen Methode gelang es ihr, aus virulenten Tuberkelbacillen des Typus bovinus eine für Tiere apathogene Form säurefester Bacillen — Stamm „BCG" — zu gewinnen.

Mithin ist alles nur eine Frage der Methode. Von diesem Standpunkte aus erschien es uns interessant, hinsichtlich der Gruppe der säurefesten Saprophyten die Methode nachzuprüfen, welche in Händen einer Reihe ausländischer (*Much*, *K. Timm*, *Setti*) und russischer Untersucher (*Zlatogoroff* und seine Mitarbeiter) durchaus eindeutige Resultate ergeben hat, welche die Möglichkeit einer künstlichen Überführung harmloser, gewöhnlicher Saprophyten (Bac. subtilis: *Pawlow*, Bac. mesentericus vulgatus: *Minkewitch*, Bac. fluorescens liquefaciens: *Mogilewskaja-Kalmikowa*) in Formen, die für die Nagetiere im Experiment pathogen sind, bestätigen.

In dieser Richtung sind die weiter unten geschilderten Versuche angestellt worden. Es sei betont, daß infolge der besonderen biologischen Stabilität der verschiedenen Vertreter der säurefesten Gruppe das Stu-

dium der Frage nach dem Übergange der Saprophyten dieser Gruppe in virulente Formen die Anstellung von Versuchen in großem Maßstabe und eine langdauernde und hartnäckige Prüfung der verschiedenen Methoden erfordert.

Da bei der Anstellung derartiger Versuche den Bedingungen, unter denen sie angestellt werden, eine besonders große Bedeutung zukommt, so erfordern letztere eine genaue Beschreibung.

I. *Versuchstiere*: Meerschweinchen (150 Exemplare) wurden aus der Zuchtstätte des Charkower Bakteriologischen Instituts bezogen, welche sich auf einem Landhause des Instituts befindet und von jeder Berührung mit tuberkulosekranken Tieren und Menschen, die an einer aktiven Tuberkulose leiden, vollständig isoliert ist. Die jungen Meerschweinchen, die noch niemals als Versuchsobjekte gedient hatten und je 150 g wogen, wurden in einem speziell neu eingerichteten Raum, der noch niemals für den Aufenthalt von Tieren gedient hatte und mit vollständig neuen Tierkäfigen versehen war, untergebracht. Während der ersten 2—3 Wochen ihres Aufenthaltes in diesem neuen Raume wurden die jungen Meerschweinchen ausschließlich daraufhin beobachtet, ob sie bei normaler Nahrung eine regelmäßige Gewichtszunahme aufweisen. Eine Gewichtszunahme von 100—150 g im Laufe von 3 Wochen diente als Beweis dafür, daß der Organismus der jungen Tiere normal entwickelt war, und daß eine spontane Tuberkuloseinfektion nicht vorlag. Das endgültige Urteil hierüber wurde jedoch erst auf Grund einer vorgenommenen Tuberkulinisation gefällt. Dabei konnten wir die längst gemachte Beobachtung, daß man sich bei der Tuberkulinisation (*Danysz*) junger Meerschweinchen nicht von der Temperaturreaktion leiten lassen darf, ohne weiteres bestätigen: die jungen Meerschweinchen wiesen bei der Einverleibung von Tuberkulindosen, welche für tuberkulöse letal sind, einen beträchtlichen Temperaturanstieg von im Durchschnitt 0,9° auf, während bei der Sektion das vollständige Fehlen einer tuberkulösen Infektion zutage trat. Als einziges sicheres Kriterium für die Infektionslosigkeit der Meerschweinchen dient der Umstand, daß sie am Leben bleiben, während die tuberkulösen Kontrolltiere an derselben Alt-Tuberkulindose zugrunde gehen.

Mithin galten als endgültig tuberkulosefrei und für das Experiment tauglich solche Meerschweinchen, welche eine regelmäßige Gewichtszunahme aufwiesen und die subcutane Injektion einer Alt-Tuberkulindosis ertrugen, welche für die tuberkulösen Tiere letal war.

II. Als Ausgangskulturen dienten folgende säurefeste Bakterienstämme:

1. Timotheebacillus s. Grasbacillus I *Moeller*.
2. Bacillus *L. Rabinowitsch*.
3. Bacillus smegmae *Moeller*.

Sämtliche Stämme waren aus dem Berliner Robert Kochschen Institut für Infektionskrankheiten im Jahre 1923 bezogen und im Charkower Bakteriologiscehn Institut auf gewöhnlicher Fleisch-Pepton-Glycerinbouillon aufbewahrt worden. Sie färbten sich gut nach *Ziehl*; in alten Kulturen konnte man hier und da im Gesichtsfelde einige entfärbte Stäbchen beobachten. Morpholgisch kamen den Tbc-Bacillen des Typus humanus am nächsten die Timotheebacillen, während die Bacillen *L. Rabinowitsch* bedeutend länger (deutlich ausgesprochene Anordnung in langen Fäden) und die Bacilli smegmae dicker und kürzer waren. Das Verhalten der erwähnten 3 säurefesten Saprophytenstämme zum Organismus des Meerschweinchens wurde in einer Reihe von Vorversuchen an Meerschweinchen, die nach der oben angegebenen Methode (auf jeden zu studierenden Saprophyten kamen im Vorversuch je 10 gesunde Meerschweinchen) kontrolliert wurden, durch subcutane Verabfolgung von 10—100 mg dieser Bakterienstämme studiert. Die Subcutanmethode wurde absichtlich deshalb gewählt, weil sie die Fähigkeit des Stammes, eine Bakterämie im tierischen Organismus hervorzurufen, in objektiverer Weise erkennen läßt. Das Resultat derartiger vorbereitender Kontrollversuche war stets dasselbe, nämlich: an der Einstichstelle für die subcutane Injektion bildete sich am 4.—5. Tag ein Absceß, der 2—$2^1/_2$ Wochen beßtand, manchmal spontan aufbrach, manchmal bei Narbenbildung eröffnet wurde (Tab. 1). In dem Absceß wurden während der ganzen Zeit seines Bestehens säurefeste stark phagocytierte Bacillen beobachtet, während sie in den einzelnen Organen und selbst in der nächstgelegenen Lymphdrüse innerhalb dieses Zeitraumes und auch später nicht nachgewiesen werden konnten (Bakterioskopie der inneren Organe nach der Sektion). Es kam zu keiner Bakterämie und offenbar auch zu keiner Intoxikation: die Meerschweinchen nahmen gut an Gewicht zu.

Außer dieser Subcutanmethode wurde aber auch noch die intraperitoneale Infizierungsmethode der Meerschweinchen angewandt. Dies geschah deshalb, um die Bedingungen für eine Generalisierung der säurefesten Saprophyten im Organismus der Meerschweinchen möglicherweise günstiger zu gestalten, hauptsächlich aber, um die zu studierenden Kulturen durch den Organismus der Meerschweinchen passieren zu lassen. Die zu studierende Kultur wurde in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingeführt, und nach 5—10 Tagen wurde der Bauchhöhleninhalt dieses Meerschweinchens in die Bauchhöhle eines anderen Meerschweinchens übertragen usw.

Es sei betont, daß auch bei dieser Methode eine *ausgesprochene Bakterämie* in den Organen (im Rahmen der durchgeführten Passagen) *nicht beobachtet* worden ist.

Nachdem die *gänzliche Apathogenität* und Unfähigkeit der erwähnten säurefesten Saprophyten, im Organismus des Meerschweinchens

eine Bakterämie hervorzurufen — soweit es der Beobachtung zugänglich ist — festgestellt war, machten wir uns an den Versuch, diesen Stämmen eine Virulenz gegenüber den Meerschweinchen zu verleihen. Wir suchten dieses Ziel auf folgendem Wege zu erreichen: 1. Züchtung der Stämme in einer Reihe von aufeinanderfolgenden Generationen in Gegenwart von Milchsäure (*Much*), 2. Züchtung der Stämme in einer Reihe von aufeinanderfolgenden Generationen auf avitaminösen Nährböden (*Setti*).

Die Züchtung der zu studierenden säurefesten Saprophyten in Gegenwart von Milchsäure gelang, wie die vorbereitenden Versuche zeigten, gut bei einer Konzentration von Ac. lact. puriss. 1: 10 000 auf Fleisch-Pepton-Glycerinbouillon. Die Konzentration 1: 1000 hemmte bedeutend das Wachstum und wurde vorläufig aufgegeben. Bei einer Milchsäurekonzentration 1: 10 000 wuchsen die säurefesten Saprophyten innerhalb von 5—7 Tagen als üppiger Rasen, der äußerlich von demjenigen der Kontrollen nicht verschieden war. Morphologisch und tinktoriell erlitten die Saprophytenstäbchen gleichfalls keine sichtlichen Veränderungen. Die Überimpfung der Generationen geschah nach 5—7 Tagen. Als Avitaminosenährboden diente ein Wasserdekokt aus poliertem Reis (nach *Setti*).

Das Wachstum auf diesem Nährboden unterschied sich äußerlich durch Spärlichkeit des Rasens, der besonders in den ersten Generationen an den Cholesterinflaum der Nährböden erinnerte.

In der $1-1^1/_2$ Monate alten Kultur verdickte sich der Rasen, wobei einzelne pigmentierte Verdickungsherde deutlich sichtbar waren, bei den Timotheebacillen und Bac. smegmae wurde die Verdickung bereits vom 8.—10. Tag an beobachtet.

Der Rasen erreichte jedoch niemals das Aussehen derjenigen auf den gewöhnlichen Nährböden. Interessant ist die Tatsache, daß die säurefesten Saprophyten auf den avitaminösen Nährböden besonders in den ersten Generationen aus ganzen Stäbchen in eine säurefeste körnige Masse sich umwandelten, die entweder in Bacillenform oder isoliert angeordnet war. Dabei konnte man in ($1-1^1/_2$ Monate) alten Kulturen wiederum ganze säurefeste Stäbchen unter dem Mikroskop beobachten. Infolge der langsamen Zunahme des Rasens und seiner Spärlichkeit konnten die Überimpfungen der Generationen nicht früher als nach 10 Tagen vorgenommen werden. Außer den erwähnten Methoden bedienten wir uns noch der Saprophytenzüchtung (Timotheebacillus) auf gewöhnlicher, 1% oder 2% Alt-Tuberkulin Koch enthaltender Bouillon. Wir ließen uns dabei von dem Gedanken leiten, ob es vielleicht möglich sei, die Zellsubstanz des säurefesten Saprophyten umzustimmen, indem wir ihn veranlassen, sich die Endokomplexe der echten, im Alt-Tuberkulin enthaltenen Tuberkelbacillen anzueignen.

Tabelle 1. *Infizierung gesunder Meerschweinchen mit säurefesten Bacillen, die nach der beschriebenen Methodik gezüchtet wurden.*

Kultur	Timotheebacillus Moeller	Timotheebacillus Moeller	Timotheebacillus Moeller	Bacillus L. Rabinowitsch
Nährboden	Fleisch-Pepton-Glycerin-Bouillon; *Milchsäure* 1 : 10 000.	Fleisch-Pepton-Glycerin-Bouillon; *Milchsäure* 1 : 10 000.	*Reisbouillon.*	Fleisch - Pepton - Glycerin-Bouillon; Milchsäure 1 : 10 000.
Tinktorielle Eigenschaften und Morphologie.	Nach *Ziehl* sich gut färbende Stäbchen.	Nach *Ziehl* sich gut färbende Stäbchen.	Körnige säurefeste Stäbchen.	Lange säurefeste Stäbchen und Fäden.
Alter der Kultur.	7 Tage der 11. Generation.	7 Tage der 17. Generation.	15 Tage der 15. Generation.	7 Tage der 12. Generation.
Datum der Meerschweincheninfizierung.	25. I. 1925.	14. IV. 1925.	14. IV. 1925.	14. IV. 1925.
Anzahl der infizierten Meerschweinchen.	15	9.	9.	9.
Nahrungsregime.	5 — gewöhnliches Regime, 5 — Hungerregime, 5 — Avitaminose.	3 junge — gewöhnl. Regime, 3 — Hungerregime, 3 — Avitaminose.	3 — gewöhnliches Regime; junge Meerschw., 3 — Hungerregime, 3 — Avitaminose.	3 — gewöhnliches Regime; junge Meerschw., 3 — Hungerregime, 3 — Avitaminose.
Infizierungsresultat.	Absceß an der Injektionsstelle nach 4—5 Tagen.	Absceß an der Injektionsstelle nach 4—5 Tagen.	Absceß an der Injektionsstelle nach 4—5 Tagen.	Absceß an der Injektionsstelle nach 4—5 Tagen.
Zeitdauer, während deren im Absceß säurefeste Bacillen gefunden wurden.	Während der ganzen Zeit des Bestehens des Abscesses.	Während der ganzen Zeit des Bestehens des Abscesses.	Während der ganzen Zeit des Bestehens des Abscesses.	Während der ganzen Zeit des Bestehens des Abscesses.
Anzahl der eingegangenen Meerschweinchen.	Gewöhnliches Regime — 3 Hungerregime — 5 Avitaminose — 5	Gewöhnliches Regime — 2 Hungerregime — 2 Avitaminose — 2	Gewöhnliches Regime — 1 Hungerregime — 3 Avitaminose — 2	Gewöhnliches Regime — 2 Hungerregime — 3 Avitaminose — 3

Todesursache und Datum.	gewöhnliche Nahrung: 1 (Nr. 59) Tod nach 3 Wochen. Ursache unbekannt. 2 wurden nach 4 bis 8 Wochen getötet.	Gewöhnliche Nahrung: 2 gingen nach 2 Monaten zugrunde. Rübendarreichung unterbrochen.	Gewöhnliche Nahrung: 1 — Tod nach 2 Monaten. Rübendarreichung unterbrochen.	Gewöhnliche Nahrung: 2 — Tod nach 2 Monaten. Rübendarreichung unterbrochen.
	Hungerregime: 3 gingen nach 2 bis 6 Wochen an Diplokokkensepsis ein, 2 wurden nach 2 bis 3 Monaten getötet.	Hungerregime: 2 — Tod nach 2 Wochen an Erschöpfung	Hungerregime: 3 — Tod an Erschöpfung nach 6 Wochen.	Hungerregime: 2 — Tod an Erschöpfung nach 2 Monaten. 1 — wurde nach 7 Wochen getötet
	Avitaminose: 5 gingen an Erschöpfung nach 2—3 Wochen zugrunde.	Avitaminose: 2 — Tod nach 3—5 Wochen an Erschöpfung	Avitaminose: 2 — Tod an Erschöpfung nach 3—4 Wochen.	Avitaminose: 3 — Tod an Erschöpfung nach 3—7 Wochen.
Sektionsresultat.	Keine Erkrankungen tuberkulösen Charakters. *In den Ausstrichpräparaten aus den Organen wurden säurefeste Stäbchen festgestellt: Meerschweinchen Nr. 59 (Lymphdrüsen, Milz); Nr. 84 (Milz); Nr. 92 hungerndes (Milz)*	Keine Erkrankungen tuberkulösen Charakters. In den Ausstrichpräparaten aus den Organen wurden keine säurefesten Bacillen festgestellt.	Keine Erkrankungen tuberkulösen Charakters. Bei Meerschw. Nr. 50 (Hungerregime) Schrumpfung der linken Lungenspitze. *In einer Inguinaldrüse und Lunge wurden vereinzelt (sehr selten) säurefeste Stäbchen gefunden.*	Keine Erkrankungen tuberkulösen Charakters. In den Ausstrichpräparaten aus den Organen wurden keine säurefesten Bacillen gefunden.
Histologische Untersuchung.	Nichts Charakteristisches für tuberkulöse Erkrankungen. In den Schnitten Nr. 59 (Inguinaldrüse und Milz) — säurefeste Stäbchen.	Nichts Charakteristisches für tuberkulöse Erkrankungen.	Nichts Charakteristisches für tuberk. Erkrankung.	Nichts Charakteristisches f. tuberk. Erkrankungen.

Hand in Hand mit den Versuchen, den säurefesten Saprophyten virulente Eigenschaften mittels besonderer Züchtungsmethoden künstlich mitzuteilen, wurden Versuche gemacht, den Saprophyten die Entfaltung ihrer hypothetisch zunehmenden Virulenz durch Abschwächung der Abwehrkräfte des Meerschweinchensorganismus zu erleichtern. Diese Abschwächung des Meerschweinchenorganismus suchte man zu erreichen mit Hilfe der Durchführung 1. eines unvollständigen Hungerregimes und 2. eines avitaminösen Nahrungsregimes. Zur Durchführung dieser beiden Regime wurden junge geprüfte Meerschweinchen von 150—200 g Gewicht gewählt, wobei hinsichtlich des unvollständigen Hungerns die Meerschweinchen als vorbereitet galten, wenn sie $^1/_4$ ihres Anfangsgewichts verloren hatten, ein Gewichtsverlust, der fortwährend unterhalten wurde, während wir bei der avitaminösen Nahrung 2 Tierserien unterschieden: Serie 1: vollständige Avitaminose (sterilisierter Hafer, sterilisiertes Heu, sterilisiertes Wasser), blieben 3—5 Wochen am Leben. Serie 2: zur Verlängerung der Beobachtungszeit Hypavitaminose (täglich ein kleines Stück Rübe).

Unter den Bedingungen der oben angegebenen Methodik wurden auf Virulenzsteigerung geprüft:

I. Die in Gegenwart von Milchsäure gezüchteten Generationen des Thimotheebacillus, und zwar die 11. Generation (23 Meerschweinchen) und die 17. Generation (11 Meerschweinchen); Bac. *L. Rabinowitsch*: 12. Generation (14 Meerschweinchen); Bac. smegmae[1]).

II. Generationen auf avitaminösen Nährböden: Timotheebacillus 15. Generation (12 Meerschweinchen).

III. Generation auf Bouillon mit Alt-Tuberkulin: 15. Generation (4 Passage-Meerschweinchen).

Die Infizierungsdosis bei intraperitonealer Einverleibung war 100 mg für sämtliche studierten Kulturen, mit Ausnahme derjenigen auf Reisnährböden.

In Passagen durch die Bauchhöhle der Meerschweinchen (im ganzen 23 Passage-Meerschweinchen) wurden die Kulturen des Timotheebacillus auf Bouillon plus Milchsäure, auf Reisbouillon, auf Bouillon plus Tuberkulin, sowie die Kulturen des Bac. *L. Rabinowitsch* auf Bouillon mit Milchsäure studiert (Tab. 2).

Indem wir die Beschreibung unserer Methodik beendigen, müssen wir noch hinzufügen, daß in allen Fällen, wo die Tiere eingingen oder nach einem bestimmten Zeitraum getötet wurden, die Sektion derselben ausgeführt wurde, aus den Organen (Herz) Abimpfungen gemacht wurden und die Organe einer sorgfältigen bakterioskopischen und histologischen Untersuchung unterworfen wurden, um festzustellen,

[1]) Das Versuchsmaterial mit dem Bac. smegmae ist in diese Arbeit nicht eingeschlossen.

ob die erwartete Blutüberschwemmung mit säurefesten Saprophyten im Organismus des Meerschweinchens eintrat oder nicht, sowie um die Gewebsreaktion der Organe auf ein etwaiges Eindringen der untersuchten Stämme zu studieren.

Auf Grund des vorläufig gesammelten Materials lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die bei gesunden erwachsenen und jungen Meerschweinchen studierten, in üblicher Weise kultivierbaren säurefesten Saprophyten bedingten zwar eine starke lokale Reaktion bei der subcutanen Injektion derselben, waren aber nicht imstande, eine Bakterämie im Organismus der Meerschweinchen hervorzurufen.

2. Die „milchsauren“ Stämme der von uns studierten säurefesten Saprophyten er-

Tabelle 2. *Passagen der zu untersuchenden säurefesten Saprophyten durch den Organismus des Meerschweinchens (intraperitoneal).*

Kultur	Nr. der Passage.	Sektionstermin nach der letzten Infizierung.	Sektionsresultat.	Ausimpfungen aus den Organen.
Timotheebacillus 17. Generation, auf Milchsäure	8	10 Tage.	Keine tuberkuloseähnlichen Erkrankungen. Netz- u. Mesenterialdrüsen vergrößert.	Ausimpfungen aus den Organen der Bauchhöhle und einer Inguinaldrüse: Wachstum der Timotheebacillus-Kultur.
Timotheebacillus 15. Generation, auf Reisbouillon	3	8 Tage.	Keine tuberkuloseähnlichen Erkrankungen. In den Organen wurden keine säurefesten Stäbchen gefunden. Im Exsudat — säurefeste Stäbchen.	Ausimpfungen aus den Organen — steril.
Timotheebacillus auf Bouillon plus 1% Tuberkulin	4	8 Tage.	In den Ausstrichpräparaten aus den Organen wurden keine tuberkuloseähnlichen Erkrankungen oder säurefeste Stäbchen konstatiert.	Ausimpfungen aus den Organen — steril.
Bacillus L. Rabinowitsch der 12. Generation auf Bouillon plus Milchsäure	4	25 Tage.	Vergrößerung der Bronchialdrüsen. Keine tuberkuloseähnlichen Erkrankungen. In den Ausstrichpräparaten aus den Organen — keine säurefesten Stäbchen.	Ausimpfungen aus den Organen — steril.

warben zwar keine deutlich ausgesprochenen virulenten Eigenschaften gegenüber dem Meerschweinchen, zeigten aber in einzelnen Fällen (Timotheebacillus bei den Meerschweinchen Nr. 92, 61 und besonders 59) eine gewisse Virulenzverschiebung im Sinne der Fähigkeit, den Meerschweinchenorganismus zu überschwemmen. Diese Virulenzsteigerung war offenbar von keiner Toxämie der Meerschweinchen begleitet.

3. Die „avitaminösen" Stämme zeigten die erwähnte Virulenzverschiebung in weniger ausgesprochener Form (Timotheebacillus, Meerschweinchen Nr. 50).

4. Das „avitaminöse" Regime und das Regime des unvollständigen Hungerns schwächten zwar den Organismus der Meerschweinchen (Trägheit der lokalen Reaktionen, Bildungs- und Lösungscharakter des Abscesses), dieser Faktor war aber nicht ausreichend, um die apathogenen säurefesten Saprophyten im Organismus dieser Meerschweinchen deutlich ausgesprochene virulente Eigenschaften entfalten zu lassen.

5. Ebenso war das systematische Passierenlassen von „milchsauren" (Timotheebacillus, Bac. *L. Rabinowitsch*), „avitaminösen" (Timotheebacillus) und in Gegenwart von Alt-Tuberkulin kultivierten Stämmen durch die Bauchhöhle der Meerschweinchen nicht imstande, den angeführten Stämmen deutlich ausgesprochene virulente Eigenschaften gegenüber dem Meerschweinchen zu übermitteln.

6. Man muß wohl zugeben, daß die Anwendung der oben beschriebenen Züchtungsmethoden der apathogenen Bakterien bei der Gruppe der säurefesten Saprophyten nicht dazu beigetragen hat, das Problem der künstlichen Überführung dieser Saprophyten in für die Versuchstiere virulente Formen in deutlicher Weise zu lösen. Immerhin veranlassen uns die im Punkte 2 angegebenen Facta, noch hartnäckiger nach Methoden zu suchen, bei welchen die Verschiebung nach der pathogenen Seite hin deutlich ausgesprochen wäre.

7. Die Frage nach einer Methode, welche einen objektiven, auf das Experiment gestützten Beweis für die Möglichkeit des oben erwähnten Überganges erbringen könnte, bleibt immer noch offen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Moeller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 24. — [2]) *Kayser*, Inaug.-Diss. Rostock 1902. — [3]) *Potet*, Les paratuber. bacill. 1902; zit. nach *Steriopulo*. — [4]) *Lubarsch*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **31**. 1899. — [5]) *Hölscher*, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 38. — [6]) *Rabinowitsch, L.*, Zeitschr. f. Hyg. **26**; Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 32. — [7]) *Zechnowitzer, M.*, Trudy Obschtsch. isp. prir. pri Chark. Universit. 1913. — [8]) *Calmette*, Rev. de la tubercul. 1924, Nr. 6. — [9]) *Bruno-Lange*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 21 u. 22 und Zeitschr. f.

Hyg. **93**, 43, 73. 1921. — [10]) *Kolle, W., H. Schlossberger* und *W. Pfannenstiel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 937. — [11]) *Igersheimer, Schlossberger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 525. — [12]) *San-Felice*, Ann. d'ig. **31**, 457. 1921. — [13]) *Heimann, Bruno, W. Strauss*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 999. — [14]) Ann. de l'inst. Pasteur **19**, 610. 1905. — [15]) *Setti*, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **5** u. **6**. 1923. — [16]) *Much, D.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2. — [17]) *Timm, K.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1922. — [18]) *Zlatogoroff, S. J.*,„Wratschebnaja gaseta 1924, Nr. 6—7; Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 44. — [19]) *Pawlow*, Westnik mikrobiologii i epidemiologii **3**, H. 1—2. 1924. — [20]) *Minkewitsch*, Prophylaktitscheskaja medizina 1924, Nr. 11—12. — [21]) *Kalmikowa-Mogilewskaja*, Tesisi IX. sjesda bakteriologow w Moskwe.

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin.
Abteilungsleiter: Prof. Dr. *Boecker*.)

Das d'Herellesche Lysin als reduktionssteigerndes Mittel.
Zugleich eine erweiterte Reduktionsmethode.

Von
Fritz Kauffmann.

Mit 1 Textabbildung.

Das Ziel der folgenden Arbeit war, den Einfluß des d'Herelleschen Phänomens auf die Reduktionsfähigkeit der Bakterien zu untersuchen. Unter den verschiedenen Reduktionsmethoden fiel die Wahl auf die Nitroantrachinonmethode, die *Bieling*, auf den Arbeiten von *Lipschitz* und anderen fußend, angegeben hat. Diese Reduktionsmethode besteht darin, daß (nach *Bieling*) eine 24stündige Bouillonkultur von Bakterien das fast farblose Nitroantrachinon zu dem roten Aminoantrachinon reduziert. In einer späteren Arbeit hat *Bieling* genauer verschiedene Substanzen untersucht, die auf die Atmung der Bakterien fördernd oder hemmend einwirken sollen. Er bezeichnet die ersten als positive Atemreize und die letzten als negative. Zu den positiven Atemreizen gehören nach *Bieling* z. B. Zentrifugate von Colibouillonkulturen.

Die Frage, wieweit der an der Farbreaktion sichtbar gemachte Reduktionsvorgang mit der Atmung in Parallele zu setzen ist oder auf andere Lebe- oder Absterbevorgänge der Bakterien zurückzuführen ist, soll hier nicht erörtert werden.

Nach zahlreichen Vorversuchen, die sich mit der Reduktionsfähigkeit verschiedener Bakterienarten, besonders aber der Colistämme befaßten, wurde eine von *Bieling* abweichende Technik angewandt. Da außer der Förderung und Hemmung der Reduktion zu gleicher Zeit in demselben Röhrchen auch die Hemmung oder Förderung der Gasbildung durch Coli beobachtet werden sollte, wurde zu den Versuchen eine dichte Aufschwemmung von 24stündiger Coliagarkultur in 1% Lactosebouillon benutzt. Zu 1 ccm dieser Aufschwemmung kam 1 Tropfen der auf Hemmung oder Förderung zu untersuchenden Flüssigkeit, sowie 1 Tropfen einer warm hergestellten Lösung von „Nitroantrachinon zu biologischen Zwecken" (von den Höchster Farbwerken bezogen) 1 : 100 in Aq. dest. gelöst; darauf wurden die Röhrchen nach Durchschütteln luftdicht verschlossen. Hierzu erwies sich am handlichsten eine Mischung

von verflüssigtem Vaselin mit flüssigem Paraffin zu gleichen Teilen; eine Masse, die über der Flamme erhitzt, leicht schmilzt, bei 37° aber fest ist. Wichtig ist, daß diese Mischung absolut luftdicht abschließt, was bei flüssigem Paraffin nicht der Fall ist. Nach Beschickung kommen die Röhrchen in den Brutschrank von 37°, wobei der Reaktionsablauf jede halbe oder ganze Stunde abgelesen wird. Tritt in den Röhrchen Gasbildung auf, so wird das Vaselinsiegel in die Höhe geschoben.

Während im allgemeinen in den Röhrchen nach 24 Stunden eine tiefrote Farbe auftritt (*Bieling* hat nur die rote Farbe beobachtet), kommt es unter bestimmten Bedingungen zur Gelbfärbung. Das Erscheinen dieser gelben Farbe ist strikt an absoluten Luftabschluß gebunden. Doch kommt es zuweilen bei sehr kräftig reduzierenden Bakterien, z. B. bei Staphylokokken, nach 24, 48 oder 72 Stunden auch *ohne* Luftabschluß zu einem Übergang von der tiefroten Farbe zu einer mehr rotgelben Farbe. Da dieser Fall aber eine Ausnahme ist, wollen wir ihn nicht weiter berücksichtigen, sondern nur von den Reduktionsversuchen sprechen, die *unter Luftabschluß* vor sich gehen. Damit haben wir den ersten Faktor, der zur Gelbreaktion erforderlich ist, erwähnt, den Luftabschluß. Als zweiter Faktor ist die Aufschwemmungsflüssigkeit von Bedeutung, nämlich 1 proz. *Lactose*bouillon von 7,4 p_H. Reine Bouillon und 24stündige Bouillonkultur sind für die Versuche ungeeignet. Die aus dem Milchzucker entstehende Säure wirkt auf den Reduktionsablauf höchstens hemmend ein. Der Milchzuckerzusatz kann wohl nur eine Verbesserung des Nährbodens bedeuten, wirkt aber zugleich als schwaches Reduktionsmittel. Der dritte Faktor ist eine geeignete Bakterienart, z. B. Coli als 24stündige Agarkultur. Viertens ist die Konzentration des Nitroantrachinons von Wichtigkeit; am geeignetsten ist 1 Tropfen einer Lösung 1 : 100 auf 1 ccm Aufschwemmung. Stärkere Konzentrationen wirken auf die Reduktion hemmend, Fünftens ist ein stark reduktionsfördernder Reiz nötig. Die Farbenskala bei richtig eingestellter Reaktion ist etwa folgendermaßen: Rosa, rötlich, rot, tiefrot, rotgelb, gelbrot, braungelb, gelb. Die gelbe Farbe ist bei den Versuchen frühestens nach 5—7 Stunden, meistens erst später aufgetreten. Die p_H-Zahl in den gelben Röhrchen beträgt nach 24 Stunden 5,4—5,6, ebenso in den tiefroten Röhrchen mit Gas. Dagegen beträgt die p_H-Zahl in den roten Röhrchen ohne Gas 6,9. Die Säure- und Gasbildung geht also der Reduktion parallel.

Nun zur chemischen Seite der Reaktion!

Aus dem fast farblosen Nitroantrachinon

CO

NO_2

CO

entsteht durch Reduktion das rote Aminoantrachinon

CO

NH_2

CO

durch weitere Reduktion kann dieses in das gelbe 2-Aminoanthranol

NH_2

OH

überführt werden, eine bei Luftzufuhr unbeständige, reversible Verbindung.

Tatsächlich gelingt es, künstlich durch ein Reduktionsmittel, z. B. Natriumhydrosulfit, eine Nitroantrachinonlösung zuerst in die rote Aminoantrachinonlösung zu überführen und weiter in die gelbe Farblösung, die mit Luft geschüttelt wieder in die rote Farblösung übergeht. Dieselbe Reversibilität kann an den gelben Versuchsröhrchen durch Entfernen der Siegel demonstriert werden. Die exakte chemische Analyse dieses gelben Farbstoffes ist noch nicht durchgeführt.

Nachdem nun die Bedingungen und die Natur der Gelbreaktion soweit festgelegt sind, können wir zum Schluß den reduktionsfördernden Reiz besprechen.

Der gestellten Aufgabe gemäß wurde zuerst der Einfluß des d'Herelleschen Lysins auf die Reduktion der Colibacillen untersucht. Es standen mir 3 Colilysine zur Verfügung, 2 Lysine Lanz und H, die ich der Freundlichkeit der Abteilung des Herrn Geheimrat *Otto* verdanke, und ein Lysin 1873, das ich selbst aus Coliflatterformen von einer Stuhlplatte gewonnen hatte. Die meisten Versuche wurden mit dem Lysin H und dem homologen Colistamm H ausgeführt. Das Lysin H hatte durchschnittlich einen Titer von 10^{-10}, der Colistamm H bildete sehr selten und spärlich gegen das Lysin resistente Keime, bildete aber auch spontan kein Lysin. Nach der obenbeschriebenen Technik wurde zu 1 ccm Coliaufschwemmung H 1 Tropfen unverdünnten Lysins H und 1 Tropfen Nitroantrachinon und 1 ccm Vaselin-Paraffin zugesetzt, worauf nach 24 Stunden das Röhrchen gelb war.

Es ist notwendig, daß bei den Versuchen die erforderlichen Kontrollen mitlaufen. 1. eine Sterilitätskontrolle des Nitroantrachinons; 2. eine solche des Lysins (das Lysin selbst übt keine reduzierende Wirkung aus); 3. eine Austitration des Lysins nach dem Plattenauftropfverfahren (*Bordet*, *Otto* und *Munter*) und nach dem Verfahren von *Appelmans* und *Werthemann*; 4. ein Röhrchen ohne Lysinzusatz; 5. ein Versuch mit einem nicht lytischen Colibouillonfiltrat und Zentrifugat desselben und eines anderen Stammes; 6. ein Röhrchen ohne Vaselin-Paraffinsiegel.

Mit Hilfe dieser Methode ließ sich folgendes feststellen:

1. Das von mir verwandte Colilysin wirkt nur auf den homologen Colistamm, nicht auf andere Coli- und Staphylokokkenstämme stark reduktionsfördernd.

2. Die Wirkung ist an das lytisch wirkende Prinzip des *d'Herelle*schen Phänomens gebunden und ist nicht vorhanden in 1—4 Tage alten gewöhnlichen Bouillonkulturfiltraten oder Zentrifugaten von Coli, die keine lytischen Eigenschaften haben.

3. Die Reduktion erfolgt gegenüber der Kontrolle ohne Lysinzusatz zeitlich schneller und qualitativ führt sie zu einem anderen Endprodukt, dem gelben Farbstoff. Es ist dies nicht für das Lysin allein charakteristisch, sondern kann allgemein durch starke reduktionsfördernde Reize, z. B. durch Zusatz von Ferrum pulveratum, zu Bakterienaufschwemmungen erzielt werden.

4. Das Auftreten der reduktionsfördernden Wirkung, speziell der Gelbreaktion, erfolgt bei proportionalem Verhältnis von Kultur- zur Lysinverdünnung. Bei unproportionalem Verhältnis, aber nur bei kleiner Bakterieneinsaat und stark konzentriertem Lysin, kommt es in einer bestimmten Zone zur Hemmung der Reduktion, sowie der Säure- und Gasbildung.

5. Der Lysintiter ist in einem nach 24 Stunden gelben Röhrchen, das kleine Bakterieneinsaat und kleine Lysinmenge erhielt, größer als in einem nach 24 Stunden roten Röhrchen, das dieselbe kleine Lysinmenge, aber dichtere Aufschwemmung erhielt.

Ausspatelung auf eine Platte aus einem gelben und einem roten Röhrchen ergibt typische Flatterformen von Coli.

Die lytische Wirkung erfolgt bei und ohne Anwesenheit des Antrachinons, auch bei Luftabschluß in der bisher bekannten Weise.

Versuchsprotokolle.

Versuch zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenze des Lysins. 24stündige Agarplattenkultur von Coli H wird in 50 ccm 1 proz. Lactosebouillon aufgeschwemmt.

7 Versuchsreihen mit a) je 1 ccm:

I. Aufschwemmung unverdünnt,
II. " 1 : 10 in 1 proz. Lactosebouillon,
III. " 1 : 100,
IV. " 1 : 1000,
V. " 1 : 10 000,
VI. " 1 : 100 000,
VII. " 1 : 1 000 000.

Zu jeder Reihe kommt b) je 1 Tropfen:

1. Lysin H unverdünnt,
2. " " 1 : 10,
3. " " 1 : 100,
4. " " 1 : 1000,

5. Lysin H 1 : 10 000,
6. „ „ 1 : 100 000,
7. „ „ 1 : 1 Million,
8. „ „ 1 : 10 Millionen,
9. „ „ 1 : 100 Millionen,
10. „ „ 1 : 1 Milliarde,
11. „ „ 1 : 10 Milliarden,
12. „ „ 1 : 100 Milliarden,

13. Kontrolle:

c) + je 1 Tropfen Filtrat einer 48stündigen Coli 883-Bouillonkultur.

14. Ohne Zusatz.

Hierauf kommt zu jedem Röhrchen 1 Tropfen Nitroantrachinon 1 : 100 und 1 ccm Vaselin-Paraffin. Brutschrank 37°.

Um Platz zu sparen, sei hier nur das Protokoll der Reihe I, II und V, in der der Endtiter des Lysins bei 10^{-10} erreicht war, wiedergegeben.

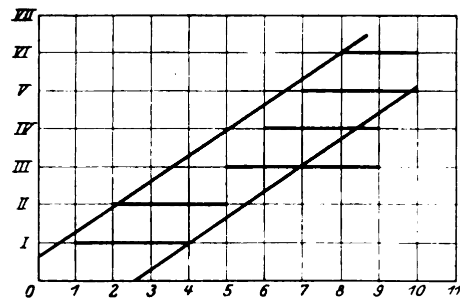
Die Austitrierung des Lysins im Plattenauftropfversuch (*Bordet, Otto* und *Munter*) und dem Verfahren von *Appelmans* und *Werthemann* ergab eine Wirksamkeit des Lysins 10^{-8}.

	Stunden									24 Std.	
	1	2	3	4	5	6	7	24	48	Gas	pH-Zahl
					I.						
1	rosa	rot	rot	tiefrot	rotgelb	rotgelb	gelbrot	gelb	gelb	+	5,4
2	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
3	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
4	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	braungelb	braungelb	+	
5	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	gelbrot	gelbrot	+	
6	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	tiefrot	tiefrot	+	
7	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	5,4
8	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
9	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
10	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
11	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
12	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
13	rosa	rot	rot	rot	tiefrot	tiefrot	tiefrot	tiefrot	tiefrot	+	
14	,,	,,	,,								5,4
					II.						
1	unv.	rosa	rötl.	rot	rot	rot	tiefrot	tiefrot	gelb	+	5,4
2	,,	,,	,,	,,	rotgelb	rotgelb	rotgelb	braungelb	,,	+	
3	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	gelb	,,	+	
4	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
5	,,	,,	,,	,,	braungelb	gelb	gelb	,,	,,	+	
6	,,	,,	,,	,,	rot	tiefrot	rotgelb	gelbrot	gelbrot	+	
7	,,	,,	,,	,,	,,	rot	tiefrot	tiefrot	tiefrot	+	5,4
8	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
9	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
10	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
11	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
12	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	
13	unv.	rosa	rötl.	rot	rot	rot	tiefrot	tiefrot	tiefrot	+	
14	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,		+	5,4

	Stunden									24 Std.	
	1	2	8	4	6	6	7	24	48	Gas	p_H-Zahl
					V.						
1	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	rot	tiefrot	—	6,9
2	”	”	”	”	”	”	”	”	”	—	6,9
3	”	”	”	”	”	”	”	”	”	—	6,9
4	”	”	”	”	”	”	”	”	”	—	6,9
5	”	”	”	”	”	”	”	”	”	—	6,9
6	”	”	”	”	”	”	”	”	”	±	
7	”	”	”	”	”	rosa	rosa	gelb	gelb	+	5,6
8	”	”	”	”	”	”	”	”	”	+	
9	”	”	”	”	”	”	”	”	”	+	
10	”	”	”	”	”	”	”	”	”	+	
11	”	”	”	”	”	”	”	tiefrot	tiefrot	+	5,4
12	”	”	”	”	”	”	”	”	”	+	
13	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	unv.	tiefrot	tiefrot	+	
14	”	”	”	”	”	”	”	”	”	+	5,4

unv. = unverändert

Die Ergebnisse nach 24 Stunden:



Die wagerechten Striche bedeuten: Gelbreaktion.

Auf der Ordinate sind die Kulturverdünnungen I—VII, auf der Abszisse die Lysinverdünnungen 1—12 eingetragen. Die Zeichnung ist der Ausdruck des unter 4. aufgestellten Gesetzes: Das Auftreten der reduktionsfördernden Wirkung erfolgt bei proportionalem Verhältnis von Kultur- zu Lysinverdünnung, natürlich nur bis zur Titergrenze des Lysins.

Aus den soeben mitgeteilten Protokollen ergibt sich, daß schon minimalste, mit den übrigen Methoden innerhalb 24 Stunden nicht nachweisbare Lysinkonzentrationen, durch ihren reduktionsfördernden Reiz feststellbar sind. Umgekehrt darf aber aus dem Auftreten einer reduktionssteigernden Wirkung im allgemeinen nicht beweiskräftig auf das Vorhandensein von Lysin geschlossen werden. Aus unseren Untersuchungen kann auch eine Schlußfolgerung auf die Natur des Lysins nicht mit Sicherheit gezogen werden. Die gesteigerte Reduktionswirkung dürfte auf den gesteigerten Stoffwechsel, besonders auf den verstärkten Bakterienzerfall, bei optimalster Lysinwirkung, zurückzuführen sein.

Wie mir nachträglich bekannt wird, haben *Gozony* u. *Suranyi* im Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1,

Orig. 95, 353 (1. August 1925) über Reduktionsbeförderung an Mäusetyphus-, Typhus-, Ruhr- und Colikulturen durch Bakteriophagen berichtet. Als Indicator diente Methylenblau.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine reduktionssteigernde Wirkung des *d'Herelle*schen Colilysins beschrieben.

2. Es wird eine erweiterte Nitroantrachinonreduktionsmethode, die Gelbreaktion, mitgeteilt, die sich vielleicht zur weiteren Erforschung des *d'Herelle*schen Phänomens eignet.

Literaturverzeichnis.

Bieling, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **90**, 49. 1923. — *Bieling*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 270. 1923, sowie die von *Bieling* angegebene Literatur. — *Otto* und *Munter*, Weichardts Jahresberichte **6**. 1923.

(Aus dem Institut für Kolloidforschung zu Frankfurt a. M.)

Die Sichtbarmachung subvisibler Gebilde.

Von
H. Bechhold und L. Villa.

Mit 5 Textabbildungen.

Die Grenze der Abbildbarkeit von filtrierbarem Virus liegt etwa bei 75 $\mu\mu$[1]). Virus innerhalb der Dimensionen von etwa 75—500 $\mu\mu$ kann lediglich mit Quarzlinsen durch Photographie vermittels ultravioletten Lichts auf der photographischen Platte abgebildet werden. Unterhalb 75 $\mu\mu$ ist es bis heute nicht möglich, tote oder lebende organische Gebilde dem Auge sichtbar zu machen.

Im folgenden wollen wir eine Methode beschreiben, welche es ermöglicht, Gebilde auch unter 75 $\mu\mu$ ohne ultraviolettes Licht sichtbar zu machen. Diese Methode gestattet, wie wir später zeigen werden, jedes beliebige, auch noch kleinere Gebilde bis herunter zu etwa 4—10 $\mu\mu$ sichtbar zu machen, sofern man es isolieren kann. Von vornherein müssen wir allerdings betonen, daß wir bei Gebilden unter 75 $\mu\mu$ auf Wiedergabe der Form verzichten müssen. Trotzdem zeigen die verschiedenen Gebilde gewisse charakteristische Unterschiede in Farbe, Helligkeit u. a., die an sich für eine gewisse Unterscheidungsmöglichkeit Anhalte geben. Die Methode zerfällt in *zwei Vorgänge:*

a) Absonderung des subvisiblen Virus oder dergleichen von gröber- und feinerdispersen Bestandteilen.

Das Virus wird durch eine dichte *Chamberlandkerze* filtriert und auf diese Weise von Bakterien und sonstigen gröberen Suspensionen usw. befreit. Das Filtrat aus der Chamberlandkerze wird durch ein *Ultrafilter* filtriert, welches den subvisiblen Erreger oder dergleichen zurückhält, feinerdisperse Bestandteile der Lösung, wie Proteine und dergleichen hingegen durchläßt.

b) Sichtbarmachung des subvisiblen Gebildes.

Das abgesonderte Virus wird durch Goldchlorid *vergoldet* und das überschüssige Goldchlorid auf einem Ultrafilter ausgewaschen. Das vergoldete Virus wird auf einem Objektträger ausgestrichen, getrocknet

[1]) *I. E. Barnard*, Lancet Juli 1925.

und verbrannt. Wir erhalten also eine Art *Goldskelett* des behandelten Virus. Weder das vergoldete noch das verbrannte Virus ist für das Auge im Mikroskop oder Ultramikroskop sichtbar, da die Goldteilchen zu klein sind. Es wird nun *sichtbar gemacht durch Verstärkung* (ähnlich wie eine zu schwach belichtete photographische Platte). Die Verstärkung erfolgt durch Reduktion einer Goldchloridlösung zu kolloidem Gold in Gegenwart von Ferricyankalium. Auf diese Weise wird die Bildung neuer Keime verhindert; das sich ausscheidende Gold setzt sich lediglich an die vorhandenen Goldteilchen an und das Gebilde wird *im Ultramikroskop* für das Auge sichtbar; wir gewinnen so eine *Pseudomorphose* des ursprünglichen Objekts.

Diese hier kurz charakterisierte Methode wurde *vorgeprüft* an sichtbaren Keimen (Bacterium coli und Paratyphus), sowie an extrem kleinen molekularen Gebilden (Eieralbumin). Ferner haben wir die Methode angewandt auf die Sichtbarmachung zweier subvisibler Gebilde, des *d'Hérelle*schen Bakteriophagen und Pockenlymphe. — Wie aus diesen Darlegungen erkennbar, ist die Methode nicht nur für Virus, sondern auf jede Art subvisibler Gebilde anwendbar.

Der Vollständigkeit wegen sei hier kurz angegeben, wie die von uns untersuchten Objekte *im Hellfeld* erscheinen: *Bacterium coli* vergoldet, aber *nicht* verstärkt: grau; die Form ist vollkommen erhalten, doch sind sie erheblich kleiner als die unveränderten Bakterien. Bacterium coli verstärkt: schwarz; Form und Größe wie oben. *Bakteriophage:* nur wenn in *Haufen* als schwärzliche Flöckchen gerade sichtbar. *Pocken:* unsichtbar. *Albumin*molekularaggregate: unsichtbar.

Experimenteller Teil.

Die Vorprüfung der Methode an Bacterium coli, Paratyphus und Eieralbumin wird an anderer Stelle[1]) beschrieben, ebenso die Kautelen, unter denen gearbeitet wurde (optisch leeres Wasser, optisch leere Lösungen, ausgedämpfte Gefäße usw.). Wir beschränken uns deshalb hier auf die Beschreibung unserer Versuche zur Darstellung des Bakteriophagen und des Pockenvirus.

Als Bakteriophagen standen uns zur Verfügung eine Kultur von Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Neisser* (Hygienisches Institut der Universität Frankfurt) und von Geheimrat Prof. Dr. *Otto* (Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin), beide phagierten Bacterium coli. Die Versuche wurden in folgender Weise vorgenommen: $^1/_5$—$^1/_{10}$ Öse Bacterium coli (von einer 18stündigen schiefen Agarkultur) wurde aufgeschwemmt in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung; davon wurde 0,1 ccm gemischt mit 0,1 ccm einer Bakteriophagenstammlösung in Bouillon. Diese Mischung wurde gleichmäßig mit einem Glasstäbchen

[1]) Biochem. Zeitschr. **165**, 250—260. 1925.

ausgestrichen auf einer Agarpetrischale von 9 cm Durchmesser. Diese wurde 24 Stunden lang in den Brutschrank gebracht. Je nach der Phagierwirkung war die Schale frei von Bakterien oder es hatte sich eine größere oder geringere Zahl von Kolonien entwickelt. Diese Petrischale wurde nun mit 10 ccm Bouillon übergossen und die Oberfläche des Agars mit einem Glasstäbchen überstrichen, so daß sich eventuell vorhandene Kolonien gleichmäßig in der Bouillon verteilten. Die trübe Bouillon wurde in ein Reagensglas abgegossen und noch 4—5 Stunden lang in den Brutschrank gestellt. Alsdann kam das Glas 1 Stunde lang in ein Wasserbad von 61°, um die Bakterien abzutöten. Die 10 ccm der Flüssigkeit wurden alsdann *durch* eine dichte *Chamberlandkerze filtriert.* Auf diese Weise konnten beliebige Mengen des Bakteriophagen gewonnen werden. Die vorher beschriebene Methode gestattete die Herstellung und gleichzeitig die Prüfung der phagierenden Wirkung des Bakteriophagen.

Das schwachgelbliche Filtrat aus der Chamberlandkerze enthielt nun nur noch Bakteriophagen + Bouillonbestandteile. Für die Vergoldung war es notwendig, den Bakteriophagen vollständig *von den Bouillonbestandteilen* (Proteine, Albumosen, Salze usw.) *zu trennen*; dies geschah *durch Ultrafiltration* durch ein 2proz. Ultrafilter, welches den Bakteriophagen zurückhält, die übrigen Bestandteile aber passieren läßt.

Zur *Ultrafiltration* wurden die Ulrafiltertiegel nach *Bechhold-König* verwendet. Die *Herstellung der Ultrafiltermembran* erfolgte in nachstehender Weise:

Der Ultrafiltertiegel wurde in Art der Goochtiegel auf eine „Glastulpe“ mit Gummidichtung auf eine Saugflasche aufgesetzt. Der Tiegel wurde halb mit Wasser gefüllt und leergesaugt. Alsdann wurde der Tiegel mit einer 2proz. Eisessigkollodiumlösung gefüllt[1]) und 30 Sekunden lang durch die Wasserstrahlpumpe angesaugt. Dann wurde Luft in die Saugflasche gelassen, der Tiegel wurde abgehoben und die Eisessigkollodiumlösung unter ständigem Drehen des Tiegels in die Vorratflasche zurückgegossen. Wenn sich nur mehr wenig Tropfen ablösten, wurde der Tiegel mit einem Ruck in Wasser getaucht, wodurch

---

[1]) Auf 10% Kollodiumwolle, 2,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat, gelöst in 90 Teilen Eisessig. Dies bezeichnen wir als 10proz. Eisessigkollodiumlösung. Zur Herstellung einer 2proz. Lösung wird ein Volumen der 10proz. Lösung gemischt mit 4 Volumina Eisessig. In analoger Weise lassen sich auch Membranen von größerer oder geringerer Dichte herstellen. Die 10proz. Eisessig-Kollodiumlösung kann bezogen werden von der *Chemischen Fabrik auf Actien* (vorm. E. Schering), Berlin N 39, Müllerstraße 170—171 sowie von der *Staatlichen Porzellanmanufaktur*, Berlin NW 23, Wegelystraße, welch letztere auch die *Ultrafiltergeräte* nach *Bechhold-König* und allem Zubehör nebst Gebrauchsanweisung liefert.

Über *Ultrafiltergeräte* nach *Bechhold-König* und Ultrafiltration vgl. *Bechhold* u. *Gutlohn*, Zeitschr. f. angew. Chem. 1924, H. **29**, S. 494—497.

die Membran koagulierte. Nach 1stündigem Verweilen in Wasser kann man den Rest der Essigsäure durch Wasser, dem man eventuell eine Spur Ammoniak zusetzt, auswaschen und vollkommen von Essigsäure befreien. Nach wiederholtem Auswaschen mit reinem Wasser ist alsdann der Tiegel gebrauchsfertig.

Eine solche Membran ist undurchlässig für den Bakteriophagen, hingegen vollkommen durchlässig z. B. für Albumin und Hämoglobin, teilweise für kolloides Silber [Kollargol[1])]. Auf ein solches Ultrafiltergerät mit 2proz. Ultrafiltermembran wurden die 10 ccm Chamberlandfiltrat gebracht und mit 2fach destilliertem Wasser in der Weise ausgewaschen, daß stets, wenn der Filterrückstand auf 2—3 ccm eingeengt war, der Tiegel mit Wasser neu gefüllt und abgesaugt wurde. Zum Auswaschen wurden ca. 300 ccm Wasser benutzt; das Filtrat durfte keine Spur einer Biuret- oder Tanninreaktion mehr geben. Ebensowenig durfte sich im ersten Ultrafiltrat Bakteriophage nachweisen lassen.

Der von sonstigen Bestandteilen befreite Bakteriophage wurde auf seine Wirksamkeit in der oben beschriebenen Weise an Bacterium coli-Agarkultur sowie an Bouillonkultur geprüft.

Vergoldung und Verstärkung.

Der Tiegelinhalt wurde mit doppelt destilliertem Wasser auf etwa 10 ccm aufgefüllt. Die 10 ccm wurden versetzt mit 1 ccm Goldchloridlösung mit einem Gehalt von 1,63 g Au im Liter (entsprechend 2,51 g $AuCl_3$ oder 3,49 g $AuCl_4H$, $4 H_2O$ im Liter) + 1,2 ccm 0,18 n Kaliumcarbonatlösung (12,4 g K_2CO_3 im Liter). Die Flüssigkeit blieb etwa 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur stehen, alsdann wurde sie wieder auf einem 2proz. Ultrafilter so lange ausgewaschen, bis im Filtrat kein Gold mehr nachweisbar war. Der Goldnachweis wurde in folgender Weise geführt:

Zu ca. 5 ccm der Waschflüssigkeit wurden 3—4 Tropfen einer gesättigten Zinnchloridlösung gesetzt und weniger als 1 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure beigefügt. Der entstehende Niederschlag ist bei Abwesenheit von Gold rein weiß; Gegenwart von Gold bedingt eine gelbliche, später rot werdende Färbung. Zur Entfernung alles ionogenen Goldes waren meist 200—300 ccm doppeltdestillierten Wassers erforderlich. Aus anderweitigen Forschungen des „Instituts für Kolloid-

[1]) Die sehr widersprechenden Angaben in der Literatur beruhen offenbar auf ganz verschiedenartiger Herstellung der Ultrafilter. Es muß hier betont werden, daß ein z. B. 2proz. Ultrafilter, *je nach Herstellung, ganz verschiedene Durchlässigkeit* haben kann. Wesentlich ist die Feststellung, daß der Bakteriophage zurückgehalten wird von einem Filter, welches Hämoglobin und Albumin vollkommen durchläßt, daß der Bakteriophag somit bestimmt größer ist als die Hämoglobin- und Albuminteilchen (wie bereits von *A. G. Biemond* jr. [Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 681 u. ff. 1924] erkannt) und auch größer als die kleinsten Kollargolteilchen, die in einer früheren Untersuchung im Institut für Kolloidforschung zu 35 $\mu\mu$ bestimmt wurden.

forschung" ergab sich, daß Proteine mit Gold eine irreversible Verbindung eingehen, daß jedoch die Menge des fixierten Goldes eine sehr geringe ist. Wir konnten somit bestimmt annehmen, daß trotz der Waschung ein gleichbleibender kleinster Rest Gold fixiert ist.

Der gewaschene Bakteriophage wurde mit Blutpipette auf einen in Chromschwefelsäure gereinigten und in doppeltdestilliertem Wasser abgespülten getrockneten Objektträger getropft. Hier wurde er bei Zimmertemperatur getrocknet und alsdann in der Bunsenflamme verbrannt. Die *Verbrennung* erfolgte durch etwa 100 maliges Durchziehen des Objektträgers durch die Flamme mit der Schichtseite nach unten. Die Intervalle müssen größer sein als beim Bakterientrocknen, damit der Objektträger nicht springt.

Im Ultramikroskop bleibt das so behandelte Objekt noch *vollkommen dunkel.* Das Bakteriophagengerüst ist somit noch zu klein, es hat noch nicht die Sichtbarkeitsschwelle überschritten. Um es sichtbar zu machen, ist eine Verstärkung erforderlich.

Bei der Wahl des *Verstärkungs*mittels mußte besonders darauf Rücksicht genommen werden, daß unter keinen Umständen in der Verstärkerlösung neue Metallkeime entstanden, die einen Organismus vortäuschen konnten. Durch die Untersuchungen von *R. Zsigmondy* ist bekannt, daß man durch Reduktion einer alkalischen Goldchloridlösung vermittels Formaldehyd eine kolloide Goldlösung herstellen kann, wobei zahlreiche neue Goldkeime entstehen. Nun hat *Hiege*[1]) im *Zsigmondy*schen Institut gefunden, daß die Bildung neuer Goldkeime unterdrückt werden kann, wenn man dieser Lösung z. B. Ferricyankalium beifügt. Die Ausscheidung des reduzierten Goldes erfolgt in diesem Fall lediglich an bereits vorhandenen Goldkeimen.

Von dieser Erkenntnis machten wir für die Verstärkung unserer Objekte Gebrauch. Wir mußten annehmen, daß bereits Goldkeime vorhanden sind, und daß wir diese sichtbar machen können, indem wir sie in der geschilderten Weise durch Gold verstärkten.

Der Objektträger mit dem vergoldeten und veraschten Bakteriophagen wurde in ein schmales Glas getaucht, welches folgende Lösung enthielt:

20 ccm doppeltdestilliertes Wasser,
0,5 ccm Goldchloridlösung (1,63 g $AuCl_3$ im Liter),
0,6 ccm 0,18 n-Kaliumcarbonat (12,4 g K_2CO_3 im Liter),
0,24 ccm n/1000-Ferricyankalium[2]) [0,11 g $K_3Fe(CN)_6$ im Liter].

Die Lösung mit dem Objektträger wird auf einem Wasserbad auf 90° erwärmt (um Zeitverlust zu vermeiden, kann man auch die vorher

[1]) Zeitschr. f. anorgan. Chem. **91**, 145—185.

[2]) Unsere Lösung hat eine etwas höhere Ferricyankaliumkonzentration als die von *Hiege*, um jede Möglichkeit einer spontanen Keimbildung zu verhindern.

auf 90° erwärmten Lösungen miteinander mischen); dann setzt man zu der 90° warmen Lösung 0,8 ccm Formaldehyd einer 0,3 prom. Formaldehydlösung (35—40%). Nach etwa 5 Minuten langem Verweilen in der warmen Lösung wird der Objektträger herausgenommen, mit doppeltdestilliertem Wasser einigemal abgespült und an der Luft bei Zimmertemperatur getrocknet.

Bringt man nun den Objektträger unter das Ultramikroskop (zur Immersion benutzten wir stets beiderseitig Glycerin, Objektiv X Zeiß 3 mm, Okular 18 Compensor, Kardioidkondensor, elektrische Bogenlampe), so sieht man *im Dunkelfeld* ziemlich große gelbe bis gelbrote mäßig leuchtende (nicht strahlende) Scheiben. Zuweilen beobachtet man auch mehrere Scheiben agglutiniert, meist dann, wenn die Bouillon vor der Vergoldung nicht genügend ausgewaschen ist. In vielen Fällen gelingt es, Präparate zu erhalten, deren übriges Gesichtsfeld vollkommen dunkel ist. In anderen Fällen sieht man einzelne matt leuchtende sehr kleine Pünktchen, die auf Grund unserer anderen Veröffentlichung als Proteinmolekelaggregate anzusprechen sind. Diese Teilchen unterscheiden sich jedoch in Leuchtstärke und Farbe so wesentlich von den von uns als Bakteriophagen angesprochenen Gebilden, daß eine Verwechslung nicht möglich ist. Das Aussehen der Teilchen in bezug auf Form, Farbe und Größe ist unter einander vollkommen gleich.

Nimmt man *verschiedene Verdünnungen* an dem vergoldeten oder am lebenden Bakteriophagen vor, so findet man eine entsprechend der Verdünnung verminderte Zahl von großen Teilchen im Gesichtsfeld. Es ist somit die Zahl der vom Ultrafilter zurückgehaltenen Teilchen annähernd proportional der Verdünnung.

Bei Kontrollversuchen mit reinem Wasser und mit Bouillon, die in gleicher Weise wie mit dem Bakteriophagen durchgeführt wurden, blieb das Gesichtsfeld *vollkommen dunkel.*

Sämtliche Versuche wurden in bezug auf Phagierfähigkeit an Bacterium coli geprüft. Der Rückstand im Ultrafilter zeigte volle Phagierfähigkeit, während das Ultrafiltrat Bacterium coli nicht zu phagieren vermochte.

Es sei auch erwähnt, daß, wie nicht anders zu erwarten, durch den Zusatz des Goldchlorid die Phagierfähigkeit des Bakteriophagen vollkommen aufgehoben und auch durch das Waschen nicht wieder hergestellt wird.

Welches sind die Ergebnisse dieser Untersuchung in bezug auf den Bakteriophagen?

Zunächst möchten wir betonen, daß unbedingt eine Beziehung bestehen muß zwischen den leuchtenden großen Scheiben im Gesichtsfeld und dem Bakteriophagen; wir fanden die leuchtenden Scheiben nur in

den Fraktionen, welche auch phagierten, während die optisch leeren Ultrafiltrate nicht phagierten.

Der Bakteriophage kann auch nicht ein kleineres proteinartiges Gebilde sein, denn Gebilde von der Dimension der Proteine passieren das Ultrafilter und zeigen im Dunkelfeld, wie wir an anderer Stelle nachgewiesen haben (l. c.), weit kleinere, schwächer leuchtende und andersfarbige Pünktchen.

Die nächste Frage ist die: Ist der Bakteriophage ein *Enzym* oder ein *lebendes Virus*?

Eine direkte Entscheidung darüber konnte unsere Untersuchung nicht bringen, lag auch nicht innerhalb unserer Fragestellung. Hingegen haben nachstehende Überlegungen die *Richtigkeit gewisser Ansichten* in höherem Grade wahrscheinlich gemacht.

Es ist wohl anzunehmen, daß ein Enzym in seinen Dimensionen sich in ähnlicher Größenordnung bewegen dürfte wie die Proteine, jedenfalls nicht erheblich größer sein wird. Unsere Untersuchung hat sowohl durch die Ultrafiltration als auch im ultramikroskopischen Bild gezeigt, daß der *Bakteriophage erheblich größer* sein muß *als Proteine*, somit auch als Enzyme. Der *Minimaldurchmesser* der von uns sichtbar gemachten Albuminmolekelaggregate beträgt nach einer von uns angestellten rechnerischen Überlegung[1]) > 4 und < 10 $\mu\mu$; der Bakteriophage ist auch größer als die kleinsten Kollargolteilchen, also > 35 $\mu\mu$. Eine genauere obere Grenze vermögen wir noch nicht anzugeben, außer der bekannten Tatsache, daß er ultravisibel ist[2]).

Untersucht man Bacterium Coli durch die hier mitgeteilte Vergoldmethode, so nimmt man im Dunkelfeld hellstrahlende coliförmige Gebilde wahr, die 3, 4, 5 scheinbar kugelige Gebilde enthalten. Es liegt nun sehr nahe zu fragen, ob nicht die Scheiben, welche wir als „Bakteriophage" ansprechen, identisch seien mit diesen kugeligen Gebilden, d. h., ob nicht jene Scheiben Zerfallsprodukte des Bacterium coli mit besonderen lytischen Eigenschaften sind. Da wir im Gesichtsfeld *nichts anderes* wahrnehmen, als jene Scheiben, so sind wir gezwungen, *entweder* anzunehmen, daß das Bacterium coli durch die Phagierwirkung zu Bestandteilen von Proteindimensionen zersplittert wird und daß dann unsere Scheiben nur eine Art Nebenprodukt darstellen, *oder* daß nur grobe Zerfallsbestandteile entstehen, die alsdann *identisch* sein müssen

---

[1]) l. c.

[2]) Die früher angegebenen Methoden zur Bestimmung der Poren von Ultrafiltern beruhen auf unseren Kenntnissen von den Eigenschaften meßbarer Capillaren. Es hat sich gezeigt, daß die Übertragung dieser Kenntnisse auf kleinste Dimensionen, wie wir sie bei Ultrafiltern annehmen müssen, nicht ohne weiteres zulässig ist.

mit den Scheiben, die wir als Bakteriophage wahrnehmen. Ein Versuch zur *Trennung der Phagierwirkung von den Scheiben* wurde durch Zentrifugieren *versucht*: 30 ccm einer Bakteriophagenlösung (Verdünnung 1 : 3 in Bouillon) wurde 1 Stunde lang in einer Zentrifuge mit 3500 Touren zentrifugiert. Nach Schluß des Schleuderns wurde der Inhalt des Zentrifugengläschens durch eine Pipette vorsichtig in eine obere, mittlere und untere Schicht zerlegt. In jeder der 3 Teile wurde bestimmt 1. die Phagierwirkung, 2. die Zahl der Scheiben. Es zeigte sich, daß sowohl die *Phagierwirkung* (bei Verdünnung 1 : 50 wie 1 : 500) *in sämtlichen drei Schichten gleich war.* Ferner zeigte sich, daß die *Zahl der Teilchen in allen drei Schichten gleich* war. Wir geben zu, daß dies kein überzeugender Beweis dafür ist, daß die Phagierwirkung in quantitativer Beziehung steht zu den Teilchen. Es kann ja eingewandt werden: Nur die Zunahme der Teilchen in der untersten Schicht und zusammenhängend damit die Zunahme der Phagierfähigkeit wäre ein positiver Beweis gewesen. Hingegen scheint er uns immerhin in Zusammenhang mit den übrigen Darlegungen als ein *Wahrscheinlichkeitsbeweis* zu bewerten.

Eine erhebliche Wahrscheinlichkeit gewinnt jedoch folgende These von *Otto*, *Munter* und *Winkler*[1]): Sie schreiben: „Aus unseren Versuchen ziehen wir den Schluß, daß das wirksame Prinzip beim d'Hérelleschen Phänomen aus den Bakterien selbst stammt (fermentative Wirkung kleinster Teilchen, die beim Zerfall lebender Bakterien entstehen)." Zu diesem Ergebnis gelangen sie, ebenso wie *Jötten*[2]) dadurch, daß sie aus geschädigten Bakterienkulturen ohne Zusatz des Stuhlfiltrats ein Lysin gewinnen konnten, das sich vollkommen wie der Bakteriophage verhält und sich auch wie dieser fortpflanzen läßt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die von uns gesehenen Scheiben solche Zerfallsprodukte des Bacterium darstellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch *Doerr* und Mitarbeiter[3]), sowie *Seiffert*[4]).

Zusammenfassung.

Wir haben durch Filtration durch Chamberlandkerzen und Ultrafiltration durch 2proz. Ultrafilter den Bakteriophagen getrennt von gröber- und feiner-dispersen Bestandteilen. Der Bakteriophage hat einen erheblich größeren Durchmesser als Hämoglobin und Albuminteilchen sowie als die kleinsten Kollargolteilchen, deren mittlerer Durchmesser 35 $\mu\mu$ ist. In der Größe zweier verschiedener Bakteriophagen-

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, 118 u. f. 1922.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **89**. 1922.

[3]) Vgl. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 79 u. f. 1923.

[4]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**, 482 u. ff. 1922.

stämme konnten wir, trotzdem die Phagierwirkung eine sehr verschiedene ist, keine Unterschiede feststellen[1]).

Auf Grund der von uns geschilderten Methode zur *Sichtbarmachung* (Vergoldung und Verstärkung) erscheint der Bakteriophage alsdann im Dunkelfeld des Ultramikroskops als mäßig leuchtende gelbliche bis rötliche Scheibe; bei einer gut gereinigten Lösung sind keine anderen Partikel zu sehen, während eine nicht vollkommen gereinigte Lösung daneben schwach leuchtende kleinste Pünktchen aufweist, die als Proteinmolekelaggregate angesprochen werden. Im Hellfeld ist der einzelne Bakteriophage nicht zu erkennen; Haufen sind gerade an der Sichtbarkeitsgrenze.

Es wird als wahrscheinlich hingestellt, daß der Bakteriophage ein Zerfallsprodukt des Bacterium coli ist.

Pockenvaccine.

1 ccm Pockenvaccine des „Schweizer Serum- und Impfinstituts", Bern, wurde mit der 20fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und im übrigen genau wie der Bakteriophage behandelt. (Filtration durch Chamberlandkerzen, Ultrafiltration durch 2proz. Ultrafilter, Auswaschen mit ca. 400 ccm doppelt destilliertem Wasser, Vergoldung mit Goldchlorid, Auswaschen des Goldchlorid mit ca. 350 ccm doppeltdestilliertem Wasser, Veraschen auf dem Objektträger, Verstärkung mit naszierendem Gold.) Im Dunkelfeld zeigen solche Präparate Bilder, die denen des Bakteriophagen sehr ähnlich sind. Vielleicht sind die leuchtenden Scheiben etwas größer. Die Ähnlichkeit darf nicht überraschen, da ja, wie schon anfangs gesagt, solche Gebilde sich der Form nach nicht abbilden lassen.

Die Wirkung der Pockenvaccine wurde geprüft am Kaninchen- und Meerschweinchenauge nach der *Paul*schen Methode. Herr Oberarzt Dr. *Metzger* unserer Universitäts-Augenklinik (Prof. Dr. *Schnaudigl*) hatte die Freundlichkeit, die Prüfungen vorzunehmen. Die Augen der Tiere wurden nach Cocainisierung vermittels einer Nadel mit einem Netzwerk von Kratzern versehen, die mit dem zu prüfenden Virus eingerieben wurden. Es wurde verwendet 1. das 20fach verdünnte Virus, 2. das Filtrat des Virus durch die Chamberlandkerzen, 3. das auf dem Ultrafilter ausgewaschene Kerzenfiltrat vor der Vergoldung, 4. das erste Filtrat vom Ultrafilter.

[1]) Wir erwähnen dies besonders, weil *A. G. Biemond* jr. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 685. 1924) bei Ultrafiltrationsversuchen mit 2 Stämmen von Dysenteriebakteriophagen verschiedene Größenverhältnisse feststellte. — *Praussnitz* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **89**, 187) findet bei Ultrafiltration ebenso wie *Biemond*, daß der Bakteriophage größer ist als Hämoglobinteilchen und annähernd so groß wie Kollargol, was mit unseren Befunden ganz gut übereinstimmt.

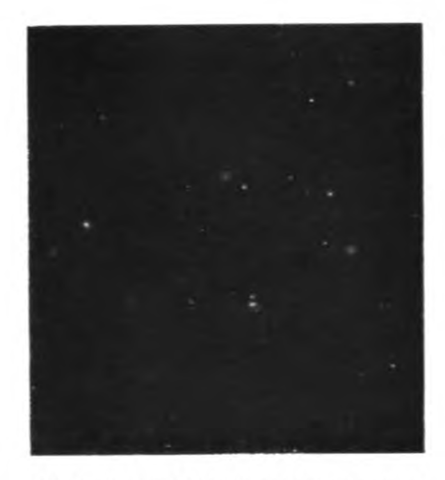


Abb. 1. Albumin-Molekularaggregate: > 4 und < 10 $\mu\mu$. *H. Maas* photogr.

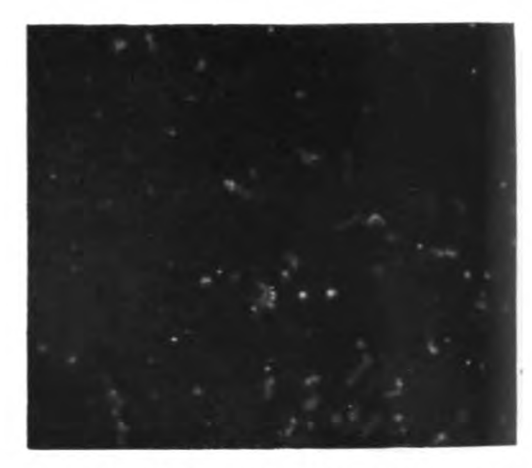


Abb. 2. Bact. coli vor der Verstärkung (nur vergoldet und verbrannt). *H. Maas* photogr.

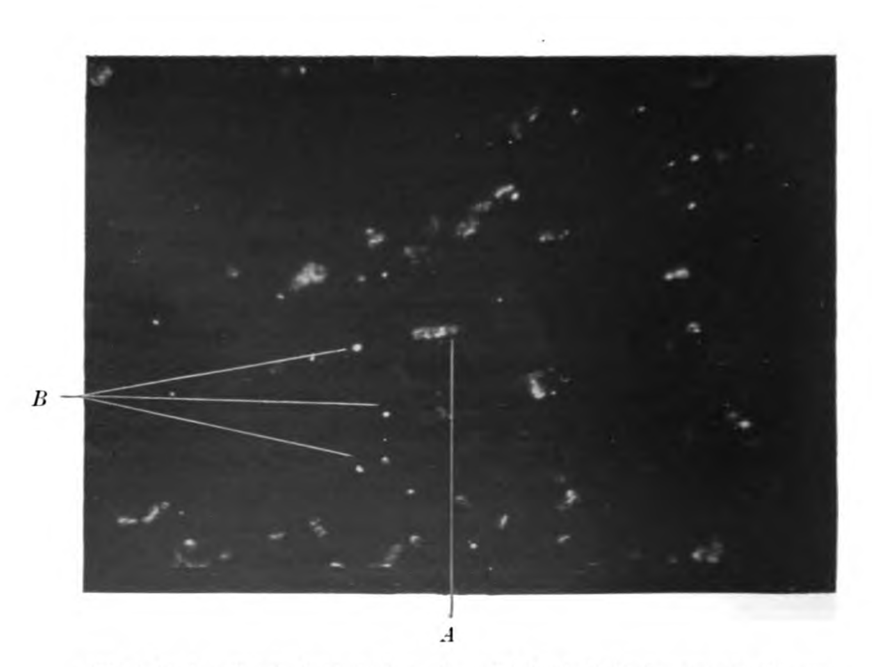


Abb. 3. Bact. coli. (*A*), Bakteriophage (*B*) und Albumin-Molekularaggregate (die winzigen nur schwach sichtbaren Pünktchen), nach der Verstärkung. *H. Maas* photogr.



Abb. 4. d'Herellescher Bakteriophage isoliert und in Gruppen. *H. Maas* photogr.



Abb. 5. Subvisible Gebilde aus Pockenlymphe. — Das Bild zeigt (in Übereinstimmung mit dem Versuch) die überaus spärliche Zahl von subvisiblen Teilchen. *H. Maas* photogr.

Da 3. und 4. verdünnt waren, wurden die Lösungen im Exsiccator auf die ursprüngliche Konzentration gebracht.

Das Ergebnis war folgendes:

1. 20fach verdünntes Originalvirus:

hochgradige entzündliche Reaktion.

Histologisch: hochgradige eitrige Infiltration der ganzen Cornea; im Epithel reichlich Vakuolenbildung.

2. Filtrat durch Chamberlandkerze:

Anfangs im Bereich der Schnittlinien feine Infiltration. Das im Sublimatalkohol fixierte Auge zeigte keine charakteristische Efflorescenz. Histologisch: deutliche Regenerationsvorgänge im Bereich der Impfschnitte, doch keine charakteristischen Epithelveränderungen.

3. Ausgewaschener Ultrafilterrückstand vor der Vergoldung:

Makroskopisch und mikroskopisch negativ.

4. Erstes Ultrafilterfiltrat:

Makroskopisch und mikroskopisch negativ.

Das Ergebnis bedeutet ein non liquet. Bereits das Chamberlandkerzenfiltrat ist offenbar so arm an Virus, dass der Impfungserfolg am Kaninchen- und Meerschweinchenauge fast als negativ zu betrachten ist. Dies stimmt überein mit privaten Mitteilungen von *Gins*, wonach bei der Filtration das meiste Virus zurückgehalten wird. „Im Filtrat findet man in der Regel nur noch kümmerliche Reste." Somit kann nicht überraschen, daß der ausgewaschene Ultrafilterrückstand überhaupt keine Reaktion gab.

Was sind nun die Scheiben, die wir im Ultramikroskop sehen? *Entweder* es ist in der Tat der nach unserer Methode sichtbar gemachte *Erreger*; die Reaktionslosigkeit am Auge könnte nicht überraschen, denn die Zahl der Scheiben, die man im Dunkelfeld sicht, ist gering. *Oder* es ist *ein subvisibles Etwas*, das neben dem Erreger in der Vaccine vorkommt. Protein- oder dergleichen Teilchen sind es jedenfalls nicht, denn diese fehlen im Bild; für das einigermaßen geübte Auge sind sie schon wegen ihrer Kleinheit nicht zu verwechseln mit den weit größeren von uns wahrgenommenen Scheiben. Wir behalten uns vor, diese Versuche mit anderen Trennungsmethoden fortzusetzen.

Allgemeine Betrachtungen.

Es scheint uns wichtig, hier einige allgemeine Betrachtungen über die Größenverhältnisse von subvisiblen Gebilden einzufügen. Wie bereits eingangs bemerkt, lassen sich Gebilde bis zur Dimension von ca. 75 $\mu\mu$ noch der *Form* nach wiedergeben. Die Grenze nach der anderen Seite ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Die neueren Forschungen über Krystallgitter auf Grund der Untersuchung mit *von Laue-* und *Debye-Scherrer-*Diagramm ergaben, daß der Durch-

schnittsabstand zweier Kohlenstoffatome mit 0,2 $\mu\mu$ anzusetzen ist. Eine Berechnung, die wir an anderer Stelle veröffentlichen[1]), zeigt, daß wir für eine chemische Albuminmolekel einen Minimaldurchmesser von ca. 1 $\mu\mu$ annehmen müssen. Physikalische Albuminmolekularaggregate haben einen Durchmesser von mindestens 2—5 $\mu\mu$. Da wir in einem belebten Organismus bereits eine Fülle von Funktionen wahrnehmen, so können wir uns nicht vorstellen, daß ein kleinster belebter Organismus aus weniger als mehreren hundert Molekelaggregaten besteht. Nehmen wir bei diesen dichteste Packung an, so gelangen wir zu Gebilden, deren Durchmesser nicht gut unter 6—15 $\mu\mu$ liegen kann. Dabei ist noch nicht berücksichtigt, daß diese Gebilde in der etwa 9fachen Menge Wasser gequollen sind. Wir müssen also das 10fache Volumen annehmen und kommen somit bei dem primitivsten lebenden Organismus zu einem Minimalvolumen 2160—33 000 $\mu\mu^3$, d. h. Durchmesser 13—32 $\mu\mu$, d. h. irgendein belebtes Gebilde, irgendein subvisibler Organismus kann, als kugelförmig gedacht, keinen kleineren Durchmesser als 13—32 $\mu\mu$ haben.

Wir sehen somit, daß unsere 2proz. Ultrafilter stets in der Lage sein werden, kleinste Lebewesen zurückzuhalten und sie von gelösten Proteinen u. dgl. zu trennen. Es ergibt sich daraus ferner, daß das ultramikroskopische Bild der nach unserer Methode vergoldeten ultravisiblen Lebewesen sich wesentlich unterscheiden muß von vergoldeten Proteinen u. dgl., zumal nach anderen Untersuchungen im „Institut für Kolloidforschung“ mit Wahrscheinlichkeit eine chemische Proteinmolekel nicht mehr als 1 Atom Gold bindet.

Unsere Untersuchung sollte lediglich die Leistungsfähigkeit unseres Verfahrens erproben, mit der wir bisher *Albuminmolekelaggregate*, den *d'Hérelle*schen *Bakteriophagen*, *vielleicht das Virus der Pockenvaccine* und schließlich mikroskopisch sichtbare *Bakterien* (Coli und Paratyphus) *abgesondert und sichtbar gemacht* haben. Wir behalten uns vor, diese Methode weiter zu verfolgen und würden uns freuen, wenn sie auch von anderen Fachgenossen nachgeprüft und verwendet würde.

Es ist uns ein Bedürfnis, den Herren Dr. *E. Heymann* und Dr. *H. Karplus* für ihre wertvolle Unterstützung, sowie Frl. *Kuper* für ihre Hilfe unseren besten Dank auszusprechen.

[1]) Biochem. Zeitschr. **165**, 250—260. 1925.

(Aus der Med. Klinik der Magdeburger Krankenanstalt Sudenburg.
Direktor: Prof. Dr. *Schreiber*.)

Beiträge zur aktiven Diphtherieimmunisierung[1]).

Von
Dr. Hans Achim Eberhard.

Kürzlich haben *H. Schmidt* und *W. Scholz* (im „Archiv für Hygiene" 1925, Bd. 95, S. 308 u. 339, und Bd. 96, S. 172) in ihren „Studien zur Kenntnis der Eigenschaften der Diphtherie-Toxinantitoxingemische" über „die immunisierende Wirkung der bei der Diphtherie-Toxinantitoxinbindung auftretenden Flocken" im Tierversuch berichtet und auf die bevorstehende Veröffentlichung der klinischen Prüfung dieser Impfstoffe in unserem Krankenhause hingewiesen. Über diese will ich nun im folgenden berichten.

Von den Marburger Behringwerken wurden uns 4 verschiedene Impfstoffe zur Prüfung auf ihre Eignung zur Immunisierung beim Menschen und zum Gebrauch für öffentliche Impfungen übergeben, je ein nichtflockendes und flockendes Toxinantitoxingemisch, das letztere in drei Abarten, die bisher klinisch noch nicht geprüft worden sind; das nichtflockende Gemisch sollte nur zum Vergleich dienen.

Die folgenden Tabellen unterrichten über alle Einzelheiten. Wir impften subcutan, und zwar im allgemeinen zweimal mit 10 Tagen Zwischenraum. Als Impflinge hatten wir Rekonvaleszenten der inneren Abteilung unserer Krankenanstalt zur Verfügung.

T. A. I und T. A. II.

„T. A. I" und „T. A. II", nach *Bieber* modifiziert, sind nichtflockende Toxinantitoxingemische. Sie enthalten einen Überschuß von Antitoxin, und zwar das T. A. I mehr als das T. A. II. (Tab. 1 u. 2.)

Die erste Gruppe dieser Impflinge (Nr. 1—11) bestand aus Erwachsenen, die zweite (Nr. 12—23) aus Kleinkindern. In 9 von diesen 23 Fällen traten nennenswerte Infiltrate, in weiteren 7 Fällen intensive Rötung am Impforte, und endlich 7 mal Allgemeinerscheinungen in

[1]) Die verschiedenen Präparate wurden uns freundlichst von Herrn Privatdozent Dr. *Hans Schmidt*, Behring-Institut Marburg, zur Verfügung gestellt. Die Auswertung der ohne Angabe des Impfstoffes eingesandten Sera erfolgte ebenfalls im Behring-Institut Marburg (nach der Römerschen Methode).

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen?	Heilserum inj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsenschwellung	Reaktionen Fieber	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der A.E.-Bestimmung 1925
1	E. H., w., 27 jähr.	+	+	9. I.	0,4 T.A. I	J. R.	+	+	unt. $^1/_{100}$	unt. $^1/_{100}$	21 Tg.	10 Tg.	30. I.
	(Epilepsie)			20. I.	0,4 T.A. II	—	—	—		$< ^1/_{100}$	32 „	21 „	10. II.
2	M. H., w., 39 jähr.	—	—	9. I.	0,4 T.A. I	J. R.	+	+	$^1/_{100}$	$^1/_{80}$	20 „	10 „	29. I.
	(Cerebrospinallues)			19. I.	0,4 T.A. II	—	—	—		ca. $^1/_{80}$	36 „	26 „	14. II.
3	C. K., w., 17 jähr.	—	—	9. I.	0,4 T.A. I	i. R.	—	+	$^1/_{50}$—$^1/_{20}$	üb. $^1/_{20}$	21 „	20 „	30. I.
	(Ikterus)			20. I.	0,4 T.A. II	i. R.	—	+		$^1/_5$—$^1/_2$	32 „	21 „	10. II.
4	E. A., w., 27 jähr.	?	?	9. I.	0,4 T.A. I	i. R.	—	—	unt. $^1/_{100}$	$^1/_{20}$	21 „	10 „	30. I.
	(Cysto-Pyelitis)			20. II.	0,4 T.A. II	i. R.	—	—		ca. $^1/_{20}$	38 „	27 „	16. II.
										ca. $^1/_{10}$	63 „	52 „	13. III.
										$< ^1/_2$	$4^1/_2$ Mon.	$<4^1/_2$Mon.	28. V.
5	E. B., w., 34 jähr.	1919	+	9. I.	0,4 T.A. I	J. R.	+	—	$^1/_{40}$	$^1/_{80}$	21 Tg.	11 Tg.	30. I.
	(Neurasthenie)	+ +		19. I.	0,4 T.A. II	J. R. +	+	+		ca. $^1/_{20}$	36 „	26 „	14. II.
6	F. R., w., 35 jähr.	—	—	9. I.	0,4 T.A. I	—	—	—	$^1/_{50}$—$^1/_{20}$	$^1/_{20}$	20 „	10 „	29. I.
	(Hirnlues)			19. I.	0,4 T.A. II	—	—	—		$> ^1/_2$	36 „	26 „	14. II.
7	F. P., w., 27 jähr.	+	—?	9. I.	0,4 T.A. I	—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{20}$	21 „	10 „	30. I.
	(chron. Arthr.)	3 ×		20. I.	0,4 T.A. II	i. R.	(+)	—		$^1/_{10}$—$^1/_5$	27 „	16 „	5. II.
8	E. H., w., 23 jähr.	+	?	9. I.	0,4 T.A. I	i. r.	—	—	unt. $^1/_{100}$	unt. $^1/_{100}$	20 „	10 „	29. I.
	(Hysterie)			19. I.	0,4 T.A. II	i. R.	—	—		$< ^1/_{100}$	25 „	15 „	3. II.
9	G. H., m., 24 jähr.	?	?	9. I.	0,4 T.A. I	—	—	—	$^1/_{50}$—$^1/_{20}$	$^1/_{40}$	16 „	—	25. I.
	(Lues)			25. I.	0,4 T.A. II	—	—	—		$^1/_{20}$—$^1/_{10}$	26 „	10 Tg.	4. II.
										1	59 „	43 „	9. III.
										< 5	3 Mon.	$2^1/_2$ Mon.	17. IV.
10	F. F., m., 19 jähr.	—	—	9. I.	0,4 T.A. I	i. R.	—	+	$^1/_{50}$	$^1/_{40}$—$^1/_{20}$	21 Tg.	11 Tg.	30. I.
	(Lues)			19. I.	0,4 T.A. II	i. R.	—	+		$> ^1/_2$	47 „	37 „	25. II.
										2	62 „	52 „	9. III.
11	M. S., w., 25 jähr.	+	+ +	14. III.	0,35 T.A. I	J.R. 6×7 cm	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{10}$—$^1/_5$	18 „	7 „	1. IV.
	(Icterus)	2 ×		25. III.	0,4 T.A. II	J. R.	+	(+)		> 2	32 „	21 „	15. IV.
						12 × 12 cm				< 4	4 Mon.	$>3^1/_2$Mon	20. VII.
										knapp 5	5 „	$4^1/_2$ „	24. VIII.

Tabelle 2. *T. A. I und T. A. II (Kinder).*

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewes.?	Heilserum inj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsenschwellung	Reaktionen Fieber	Schick vor der Impfung	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung in Tagen	Zeitraum seit der letzt. Impfung in Tagen	Datum der AE-Bestimmung 1925
12	F. K., m., 9 jähr.	–?	–	17. III.	0,2 T.A. I	J. R. 3×4 cm	–	–	–	$^{1}/_{40}$	$> {}^{1}/_{10}$	11	2	28. III.
	(Masern)			26. III.	0,2 T.A. II	i. R. 3×3 cm	–	–			knapp 2	85	76	10. VI.
13	K. H., m., 7 jähr.	–?	–	17. III.	0,2 T.A. I	–	–	–	+	$^{1}/_{40}$				
	(Masern)			26. III.	0,2 T.A. II	r. i. 2×3 cm		–			>1	11	2	28. III.
14	W. G., m., 2 jähr.	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	–	–	–	+ +	$< {}^{1}/_{100}$	$< {}^{1}/_{50}$	20	11	6. IV.
	(Masern)			26. III.	0,1 T.A. II	-	–	–			$< {}^{1}/_{100}$	78	69	3. VI.
15	L. K., w., 3 jähr.	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	i. r. 1×1 cm	–	–	+?	$^{1}/_{100}$	$^{1}/_{40}$	21	12	7. IV.
	(Masern)			26. III.	0,15 T.A. II	R. 1×1 cm	–	–			$^{1}/_{10}$	31	22	17. IV.
16	H. B., m., 3 jähr.	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	·	·	–	+	$^{1}/_{100}$				
	(Masern)			26. III.	0,15 T.A. II	–	–	–			$^{1}/_{100}$	14	5	31. III.
17	E. S., m., 6 jähr.	–?	–	17. III.	0,2 T.A. I	J. R. 1×1 cm	–	–	+?	$^{1}/_{50}$				
	(Masern)			26. III.	0,2 T.A. II	i. R. 5×6 cm	–	–			$^{1}/_{10}$	14	5	31. III.
18	A. Q., w., 2 jähr.	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	–	·	–	+	$^{1}/_{100}$	$^{1}/_{50}$	20	11	6. IV.
	(Masern)			26. III.	0,1 T.A. II	J. R. 2×2 cm	–	–			$^{1}/_{50}$	78	69	3. VI.
19	K. J., m., 3 jähr.	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	–	–	–	+	$^{1}/_{100}$	$^{1}/_{50}$	20	11	6. IV.
	(Masern)			26. III.	0,15 T.A. II	R. 2×1 cm	–	–			$^{1}/_{10}$	70	61	26. V.
20	H. R., m., 5 jähr.	–?	–	17. III.	0,15 T.A. I	i. r. 2×2 cm	–	–	+	knapp $^{1}/_{100}$	$^{1}/_{50}$	21	12	7. IV.
	(Masern)			26. III.	0,2 T.A. II	J. R. 3×4 cm	–	–			$^{1}/_{20}$	31	22	17. IV.
21	E. L., m., 6 jähr.	–?	–	17. III.	0,2 T.A. I	–	–	–	–	ca. $^{1}/_{100}$	ca. $^{1}/_{100}$	11	2	28. III.
	(Masern)			26. III.	0,2 T.A. II	...	–	–			$^{1}/_{100}$	74	65	10. VI.
22	H. J., w., 3 jähr.,	–?	–	17. III.	0,1 T.A. I	J. R. 4×4 cm		–	+?	$^{1}/_{100}$				
	(Masern)			26. III.	0,1 T.A. II		–	–			$^{1}/_{40}$	30	21	17. IV.
23	G. K., w., $2^{1}/_{2}$ jähr.	–?	-	17. III.	0,1 T.A. I		-	-	+	$< {}^{1}/_{100}$				
	(Masern)			26. III.	0,1 T.A. II						$< {}^{1}/_{100}$	14	5	31. III.

Gestalt von Drüsenschwellungen und Fieber auf. Der Immunisierungserfolg war bei den Kindern im ganzen gering. Wir hatten die Impfdosis freilich entsprechend kleiner gewählt als bei den Erwachsenen. Selbst nach über 2 Monaten wiesen die meisten Kinder keine erhebliche Steigerung des Antitoxingehaltes im Blute auf, erreichten zum großen Teile nicht einmal den Titer von $^1/_{20}$ AE/ccm, der als Minimum für vorhandenen Diphtherieschutz gelten muß. Vier Fälle (Nr. 14, 16, 21, 23) verhielten sich völlig refraktär. Als gut immunisiert können nur die Fälle 12 und 13 gelten, deren einer (Nr. 13) schon 11 Tage nach der ersten und 2 Tage nach der zweiten Impfung 1 AE aufwies, während bei den anderen nach $2^1/_2$ Monaten 2 AE vorgefunden wurden. Schon 5 Tage nach der 2. Impfung, 14 Tage nach der ersten, war auch Nr. 17 auf $^1/_{10}$ AE angestiegen.

Bei den Erwachsenen fand sich nach Impfung mit je 0,4 ccm T.A. I und T.A. II — eine Dosis, die sich nach langen Versuchen als Optimum herausgestellt hatte — meist ein beträchtliches Ansteigen des Antitoxintiters, das oft schon nach einem Monat und in noch kürzerer Zeit sich nachweisen ließ.

Wir haben die durchschnittlichen Immunisierungserfolge des *ersten Monats nach der Impfung* hier und bei den anderen Impfstoffen berechnet und miteinander verglichen. Den Grund für unser Vorgehen, das Einwänden ausgesetzt ist, setzen wir später auseinander.

Von der 1. Impfung an gerechnet finden wir schon in rund 28 Tagen eine Steigerung von durchschnittlich $^1/_{50}$ AE auf durchschnittlich $^1/_5$ AE, d. h. eine 10fache. Von der 2. Impfung ausgehend, ergibt sich nach rund 25 Tagen ein Anstieg von durchschnittlich $^1/_{40}$ AE auf $> ^1/_3$ AE, d. i. ein $13^1/_3$facher. Die hohen AE-Werte von 2 und 5 AE der Nr. 9 bis 11 wurden erst nach $1^1/_2$—$4^1/_2$ Monaten erreicht und darum zum Monatsdurchschnitt nicht mit verrechnet.

T.A. (L + F).

„T.A. (L + F)" ist ein in vitro möglichst genau neutralisiertes Toxinantitoxingemisch mit Flockungen, wie sie als Ausdruck der Neutralisierung bei Verwendung von frischem Gift und nicht zu altem Serum stets eintreten.

Wegen der schon bei kleinen Dosen von 0,2 ccm äußerst starken Lokal- und Allgemeinerscheinungen haben wir nur 5 Personen *zweimal* mit diesem Stoff geimpft. Nur *einmal*, als *zweite* Injektion, gaben wir T.A. (L + F) bei einer Gruppe von 9 Impflingen, die als *erste* Spritze T.A.L. (s. Tab. 5) bekommen hatten. Mit der Beurteilung der Wirkungen des T.A.L. bei diesen 9 Fällen verbinden wir die des T.A. (L + F) (s. Tab. 5). Die Zahl der *nur* mit T.A. (L + F) Geimpften ist zu klein für Schlußfolgerungen hinsichtlich Impferfolgen. Denn Nr. 28 muß

Tabelle 3. *T. A.* (*L* + *F*).

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen	Heilserum inj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsen-schwellung	Reaktionen Fieber	Immunität vor d. Impf. i. A.E./ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der AE-Bestimmung 1925
24	M. H., w., 26jähr.	+	+	28. I.	0,2	R. J. +++	+	+	$^1/_{40}$	$^1/_{20}$—$^1/_{10}$	17 Tg.	5 Tg.	14. II.
	(Hysterie)	19jähr.		9. II.	0,2	R. J. +++	+	+		ca. 3	79 „	67 „	17. IV.
25	E. M., m., 20jähr.	—	—	28. I.	0,2	R. J. +	—	+	$^1/_{40}$	$^1/_{40}$	8 „	8 „	5. II.
	(Neurasthenie)									knapp $^1/_5$	83 „	83 „	21. IV.
26	H. K., w., 28jähr,	+	+	28. I.	0,2	R. J. ++	—	+	$^1/_{50}$	$^1/_{20}$—$^1/_{10}$	9 „	— „	6. II.
	(Hysterie)	19jähr.		9. II.	0,2	R. J. ++	+	—		ca. $^1/_2$	23 „	11 „	20. II.
27	F. B., m., 38jähr.	+	—?	28. I.	0,2	—	—	—	$^1/_{20}$	$> ^1/_2$	22 „	10 „	19. II.
	(Parkinson)	12jähr.		9. II.	0,2	—	—	—		2	43 „	31 „	12. III.
										3—4	55 „	43 „	24. III.
										4	4 Mon.	$>3^1/_2$ Mon.	23. V.
28	C. W., w., 24jähr.	+	+	6. II.	0,2	R. J. ++	—	+	$^1/_{100}$	$^1/_{100}$	8 Tg.	—	14. II.
		5jähr.		26. II.	0,2	R. J. +++	+	(+)		$< ^1/_{100}$	19 „	—	25. II.
										$< ^1/_{100}$	35 „	15 Tg.	13. III.

wegen völlig refraktären Verhaltens unberücksichtigt bleiben; und Nr. 24 und 27 haben ihre höchsten AE-Werte erst nach 3 Monaten erreicht, wenn auch nach 5 bzw. 31 Tagen schon $^1/_{10}$ AE und 2 AE, also ausreichende Titer, nachgewiesen sind.

T. A. L.

„T.A.L.“ ist die nach Ausschleuderung der bei der Neutralisation des Toxins und Antitoxins gebildeten Flocken gebliebene überstehende klare Flüssigkeit, die T.A. in lockererer Bindung als die Flocken enthält und darum leichter in ihre beiden Komponenten aufspaltbar ist als diese. Die Herstellung des T.A.L. sei kurz erläutert:

Reine unverdünnte Toxinbouillon wird mit den in Vorversuchen möglichst genau ermittelten Antitoxinmengen versetzt und das Gemisch zur Ausflockung gebracht. Durch Anwendung der Zentrifuge werden die Flocken getrennt und mehrmals in NaCl-Lösung gewaschen, um schließlich in einer genau berechneten Menge 0,5% Carbol enthaltenden NaCl-Lösung suspendiert zu werden. Die überstehende Flüssigkeit sollte theoretisch — und *ist* es auch in einigen Experimenten, die mit kleinem Volum gemacht waren, gewesen, — *frei* von nachweisbarem Toxin (gebundener oder freier Form) sein. Wir setzen weiter unten ausführlich auseinander, aus welchen Gründen das von uns verimpfte T.A. L. sich *nicht* indifferent verhielt, sondern eine erhebliche immunisierende Wirkung entfaltete.

Da bei den ersten Injektionen von 0,4 ccm T.A.L. bereits zahlreiche starke Reaktionen an der Impfstelle aufgetreten waren (s. Nr. 44, 47, 49, 52), gingen wir in der Folge mit wenigen Ausnahmen in der Dosierung

auf $^3/_4$ bis die Hälfte, d. i. 0,3—0,2 ccm, herunter. Die Tabelle zeigt, daß trotzdem von 15 Personen nur 3 frei von allen Nebenerscheinungen geblieben sind, während die übrigen zum großen Teile an der Impfstelle ganz erhebliche Infiltrate bekamen, die zuweilen fast den ganzen Umfang des Oberarmes einnahmen, oder (bei Injektion in den Pectoralis) eine grobsichtbare Schwellung der Brustseite hervorriefen. Das Wohlbefinden der Impflinge war z. T. gestört, auch wenn Fieber und Drüsenschwellungen fehlten. Der Impferfolg ist durchweg eklatant. Abgesehen vom völlig refraktären Verhalten der Nr. 31, ist in 9 von 14 Fällen der Titer auf eine (Nr. 29, 35) bis mehrere AE gestiegen (Höchstzahl 3—5 AE in den Fällen Nr. 34, 36 und 39). Das Resultat entspricht aber durchaus nicht immer der Stärke der Reaktionen: die typischsten Fälle größter Differenz beider sind Nr. 39: Erzielung von 5 AE ohne jede Impfreaktion, und Nr. 31: trotz großem Infiltrat und Achseldrüsenschwellung refraktäres Verhalten hinsichtlich der Immunitätssteigerung.

Die Reaktionen sind unspezifischer Natur. Zum Beweis haben wir eine Reihe von Personen gleichzeitig auf dem rechten und linken Arm mit einfachem und mit auf 70° erhitzt gewesenem Material geimpft. In allen Fällen, sei es, daß Reaktionen aufgetreten waren oder nicht, glich der Befund an der Einstichstelle auf dem linken Arm dem des rechten. Das durch Erhitzung zerstörte Toxin konnte mithin ursächlich an der Reizung der Gewebe nicht beteiligt sein.

Das Durchschnittsergebnis der Prüfung der Immunisierungsfähigkeit des T.A.L. ist folgendes:

Auf die 1. Impfung bezogen, finden wir in durchschnittlich 33,8 Tagen eine Steigerung des Antitoxins im Blut von rund $^1/_{50}$ AE auf rund 1 AE, d. i. um das 50fache; in durchschnittlich 29 Tagen nach der 2. Impfung hat ein Anstieg von rund $^1/_{45}$ AE auf rund $> 1^1/_4$ AE, mithin um das 56fache, stattgefunden. Die in wesentlich kürzerer Zeit erzielten AE-Werte bei den wenigen Fällen, die nicht 4 Wochen lang in Beobachtung geblieben sind, konnten zur Durchschnittsberechnung nicht mit herangezogen werden, ebensowenig wie die erheblich oberhalb der Monatsgrenze erreichten bei den Impflingen, bei denen um die Monatswende keine Titerbestimmung vorgenommen war. Es handelt sich vorwiegend um folgende Fälle:

Wesentlich *unter* der Monatsgrenze wurden schon nach 18 Tagen 2 AE bei Nr. 30, nach 10 Tagen $^1/_5$ AE bei Nr. 32, nach 8 Tagen $^1/_5$ AE bei Nr. 33, nach 21 Tagen 2 AE bei Nr. 37, nach 6 Tagen $^1/_4$ AE bei Nr. 38, nach 16 Tagen $^1/_2$ AE bei Nr. 39 vorgefunden. Beträchtlich *höhere* Titer, als wie sie zur Durchschnittsberechnung herangezogen werden konnten, fanden sich bei Nr. 34: 4 AE nach $4^1/_2$ Monaten, bei Nr. 39: 5 AE nach $2^1/_2$ Monaten, und Nr. 43: 2 AE nach $2^1/_2$ Monaten.

Tabelle

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen?	Heil-seruminj.	Geimpft am 1925	mit ccm
29	P. N., m., 29 jähr. (Lues II)	–	–	24. III. 3. IV.	0.3 0,3
30	O. B., m., 29 jähr. (Vitium cordis)	–	–	15. III. 24. III.	0.2 0.3
31	E. M., w., 16 jähr. (Lumbago)	–	–	15. III.	0.2
32	R. B., m., 25 jähr. (Bronchitis)	+? 1916	–	15. III. 24. III.	0.2 0.4
33	O. G., m., 17 jähr. (Unterernährung)	–	–	16. III. 25. III.	0.2 0,35
34	W. H., m., 33 jähr. (Lues)	–	–	16. III. 25. III.	0.2 0,35
35	P. L., m., 28 jähr. (Morphinismus)	–	–	16. III. 25. III.	0.2 0.35
36	P. T., m., 46 jähr. (Morbus Bechterew)	–	–	15. III. 24. III.	0,2 0.3
37	F. K., m., 32 jähr. (Tabes)	?	?	16. III. 2. IV.	0.2 0.4
38	W. W., m., 26 jähr. (allgemeine Asthenie)	–	–	16. III. 25. III.	0.2 0.4
39	O. G., m., 31 jähr. (chron. indur. Tbc. pulm.)	–?	–	16. I. 3. II.	0.4 0.3
40	M. J., w., 18 jähr., (Magenneurose)	–	–	14. I.	0.4
41	E. M., w., 25 jähr. (multiple Sklerose)	–	–	28. III. 7. IV.	0,3 0,25
42	W. G., m., 18 jähr. (Bronchitis)	–?	–	27. III. 6. IV.	0,3 0.2
43	St. Z., m., 27 jähr. (multiple Sklerose)	?	?	28. III. 6. IV.	0.4 0.4

.A. L.

Reaktionen			Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis			
lokal	Drüsenschwellung	Fieber		AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der AE-Bestimmung 1925
r. i. 2 × 5 cm	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_5$	22 Tg.	21 Tg.	15. IV.
.J. 5 × 5 cm	—	—		< 1	34 „	24 „	7. V.
				$^1/_2$	37 „	27 „	10. V.
.J. 7 × 7 cm	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_5$	19 „	10 „	3. IV.
r. i. 4 × 5 cm	—	—		> 2	27 „	18 „	11. IV.
.J. 12 × 10 cm	+	—	ca. $^1/_{100}$	ca. $^1/_{100}$	6 „	6 „	21. III.
				ca. $^1/_{100}$	32 „	32 „	22. IV.
—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_5$	19 „	10 „	3. IV.
r. i.	—	+					
—	—	—	$^1/_{50}$				
.J. 2 × 3 cm	—	—		$^1/_5$	17 „	8 „	2. IV.
l. i. 4 × 5 cm	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{10}$	18 „	9 „	3. IV.
.J. 20 × 7 cm	—	—		1	33 „	24 „	18. IV.
				2	58 „	49 „	13. V.
				> 4	$4^1/_2$ Mon.	< $4^1/_2$ Mon.	3. VIII.
—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{20}$	18 Tg.	9 Tg.	3. IV.
l. r. 3 × 5 cm	—	—		$^1/_5$	31 „	22 „	16. IV.
				1	47 „	38 „	2. V.
r. i. 4 × 5 cm	—	—	$^1/_{40}$	> $^1/_{10}$	11 Tg.	2 „	26. III.
.J. 10 × 12 cm	+	—		< 3	43 „	34 „	28. IV.
r. i. 2 × 2 cm	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{50}$	18 „	1 „	2. IV.
.J. 7 × 7 cm	+	+		2	38 „	21 „	22. IV.
—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_5$—$^1/_4$	15 „	6 „	31. III.
l. r. 5 × 3 cm				2	35 „	26 „	20. IV.
—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{40}$—$^1/_{20}$	10 „	—	26. I.
—	—	—		> $^1/_2$	34 „	16 Tg.	19. II.
				< 5	3 Mon.	$2^1/_2$ Mon.	20. IV.
—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{50}$	9 Tg.	9 Tg.	23. I.
R. i. 4 × 5 cm	—	—	ca. $^1/_{100}$	< $^1/_{20}$	20 „	10 „	17. IV.
R. i. 6 × 8 cm	+	—		< $^1/_5$	39 „	29 „	6. V.
				< $^1/_5$	69 „	59 „	5. VI.
L. J. ++	++	++	$^1/_{40}$	$^1/_{10}$	21 „	11 „	17. IV.
L. J.	—	+		$^1/_2$	47 „	37 „	13. V.
L. J. 7 × 8 cm	—	—	ca. $^1/_{40}$	$^1/_5$	20 „	11 „	17. IV.
L. J. 8 × 10 cm	—	—		1	35 „	26 „	2. V.
				ca. 2	79 „	70 „	15. VI.

Nr. 29 fiel innerhalb des ersten Monats vom erreichten hohen Titer wieder ab; ob für die Dauer, müssen Nachuntersuchungen zeigen.

T. A. L., kombiniert mit T. A. (L + F).

Zusammen mit der nachstehenden Tabelle erörtern wir die Tabelle 3. Wir erwähnten oben schon die häufigen Infiltrate, Drüsenschwellungen und Temperaturanstiege nach den Injektionen von T.A. (L + F), welche die Folgeerscheinungen nach Applikation von T.A.L. wohl noch übertrafen. Bei den Fällen von beiderlei Impfung in dieser Tabelle zeigt sich in gleicher Weise die hochgradige Reizwirkung der beiden Impfstoffe auf das Gewebe. Auffälligerweise sind es fast ausnahmslos ein und dieselben Fälle, die starke Reaktionen — aber auch schwächere — sowohl auf T.A.L.- wie auf T.A.- (L + F-) Einspritzung aufwiesen. Fälle, die nur auf *einen* der beiden Impfstoffe reagierten, sind nicht vorhanden. Es wird sich bei diesen Vorkommnissen um unspezifische Erscheinungen handeln; denn auch bei der doppelten reinen T.A.L.-Impfung (Tab. 4) sind ähnliche Fälle mehrfach vertreten (Nr. 34, 36, 37, 41—43). Der Hauptreiz für das Gewebe scheint demnach von der Flüssigkeit T.A.L. auszugehen, gleichgültig ob sie als erste Impfung allein oder als 2. Impfung mit Flockensuspension injiziert wurde. Die reinen festen Flocken mögen geringere Reizwirkung — wenn überhaupt — entfalten (s. unter T.A.F.).

Bei der Ähnlichkeit der beiden Impfstoffe hinsichtlich ihrer Zusammensetzung, die uns auch zur kombinierten Impfung veranlaßte, und in bezug auf die sichtbaren Reizwirkungen beider glauben wir uns berechtigt, die Tabellen 3 und 5 gemeinsam auf das Impfergebnis zu prüfen. Das Durchschnittsergebnis aus beiden Tabellen hat dann überwiegende Gültigkeit für T.A. (L + F), und darf nur in geringerem Umfange auch für T.A.L. in Anspruch genommen werden. Im übrigen zeigen auch diese Tabellen, daß hohe Titersteigerung nicht unbedingt starke lokale und allgemeine Reaktion als Bedingung zu haben braucht (Nr. 27, 45, 46), aber auch Infiltrate mit Allgemeinerscheinungen durchaus kein Beweis für vollzogene oder übermäßige Immunisierung sind. So haben sich wiederum Nr. 28 und Nr. 52 völlig refraktär in bezug auf Antikörpervermehrung verhalten trotz erheblicher Infiltratbildungen und Störungen im Wohlbefinden.

In rund 30 Tagen nach der 1. Impfung ist der Antikörpergehalt des Blutserums von rund $^1/_{40}$ AE auf rund $^9/_{25}$ AE gestiegen, d. h. um das $14^2/_5$fache; in rund 29,3 Tagen nach der 2. Impfung von rund $^1/_{45}$ AE auf rund $^2/_3$ AE, mithin 30fach.

Der Unterschied gegenüber den Resultaten nach *reiner* T.A.L.-Impfung ist erheblich und — zuungunsten der kombinierten Impfung — weit größer, als zu erwarten gewesen wäre. Da doch das gelöste T.A.L.

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen	Heilseruminj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsenschwellung	Reaktionen Fieber	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der AE-Bestimmung 1925
44	O. K., m., 38 jähr.	+	+	15. I.	0,4 T.A.L.	R. J.	–	+	$^1/_{50}$	$^1/_{40}$—$^1/_{20}$	11 Tg.	—	26. I.
	(Pneumonie)	9 jähr.		27. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. J.	–	+		$^1/_5$, $^1/_2$—1	29 „	17 Tg.	13. II.
										ca. 3	75 „	63 „	1. IV.
45	E. R., w., 15 jähr.	–	–	14. I.	0,3 T.A.L.	–	–	–	$^1/_{40}$	$^1/_{20}$—$^1/_{10}$	21 „	7 „	4. II.
	(Spitzenkatarrh)			28. I.	0,15 T.A. (L+F)	–	–	–		ca. $^1/_2$	37 „	23 „	20. II.
										2	69 „	55 „	24. III.
46	M. S., m., 28 jähr.	–	–	14. I.	0,4 T.A.L.	–	–	–	$^1/_{80}$	$^1/_{80}$	11 Tg.	—	25. I.
	(Hysterie)			28. I.	0,2 T.A. (L+F)	–	–	–		$^1/_{20}$	42 „	28 Tg.	25. II.
										$^1/_3$—$^1/_2$	69 „	55 „	24. III.
										< 1	$^1/_2$ Jahr	< $^1/_2$ Jahr	16. VI.
										knapp 2	8 Mon.	$8^1/_2$ Mon.	18. VIII.
47	W. S., m., 23 jähr.	+	+?	14. I.	0,4 T.A.L.	R. J. ++	+	+	$^1/_{80}$	$^1/_{80}$	11 Tg.	—	25. I.
	(Syringomyelie)	12 jähr.		28. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. J. ++	+	+		$^1/_{20}$	42 „	28 Tg.	25. II.
										$^1/_4$	69 „	55 „	24. III.
										< 1	$^1/_2$ Jahr	< $^1/_2$ Jahr	16. VI.
48	R. H., m., 24 jähr.	–	–	14. I.	0,4 T.A.L.	–	–	–	$^1/_{50}$	$^1/_{40}$—$^1/_{20}$	11 Tg.	—	25. I.
	(Tabes)			28. I.	0,2 T.A. (L+F)	–	–	–		$^1/_5$	40 „	26 Tg.	24. III.
49	P. P., m., 28 jähr.	–	–	14. I.	0,4 T.A.L.	R. J. ++	+++	++	$^1/_{50}$	$^1/_{40}$	12 „	—	26. I.
	(Tabes)			27. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. J. ++	+++	++		> $^1/_{10}$	29 „	16 Tg.	12. II.
										> 1	43 „	40 „	26. II.
										4	57 „	44 „	12. III.
50	P. W., m., 32 jähr.	?	?	14. I.	0,4 T.A.L.	R. J.	–	+	$^1/_{20}$	$^1/_{40}$—$^1/_{20}$	12 „	—	26. I.
	(Lues)			27. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. i.	–	–		$^1/_5$—$^1/_2$	29 „	16 Tg.	12. II.
51	G. S., m., 23 jähr.	+	?	20. I.	0,4 T.A.L.	R. i.	–	–	$^1/_{50}$	> $^1/_{20}$			
	(Neurose)	8 jähr.		27. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. i.	–	–			18 „	11 „	7. II.
52	G. W., m., 40 jähr.	+	?	20. I.	0,4 T.A.L.	R. J. +	–	+	unter $^1/_{100}$	ca. $^1/_{100}$	28 „	21 „	17. II.
	(Tabes)	5 jähr.		27. I.	0,2 T.A. (L+F)	R. J. ++	–	+		ca. $^1/_{100}$	51 „	44 „	12. III.

außer in *reiner* Form auch noch mit dem flockenhaltigen T.A. (L + F) verimpft worden ist, hätte ein Immunisierungserfolg ähnlich dem der Tabelle 4 erwartet werden dürfen. Die Ursachen dieser großen Differenz sind verschieden.

Zwei der schon nur kleinen Zahl von 14 Fällen (Nr. 28, 52) haben überhaupt keinen Anstieg zu verzeichnen; von den übrigen 12 haben zwar 7 eine ganze AE (Nr. 47) oder das Mehrfache davon (Höchstwert 4 AE bei Fall Nr. 27 und 49) erreicht, alle ausnahmslos aber erst oberhalb — z. T. *beträchtlich* oberhalb — der uns gesetzten Durchschnittsgrenze von einem Monat (Nr. 24, 27, 44, 45, 46, 47, 49), so daß die teils doch sehr hohen Titerwerte zur Berechnung des Durchschnittsresultates eines Monats nicht in Betracht kamen. Zweimal wurden 4 AE erst nach $3^1/_2$ bzw. $1^1/_2$ Monaten erreicht (Nr. 49, 27), in zwei Fällen 3 AE erst nach $2^1/_2$ Monaten (Nr. 44, 24), zweimal 2 AE erst nach 2 und 8 Monaten (Nr. 45 und 46), und einmal 1 AE erst nach $^1/_2$ Jahre (Nr. 47).

So geht aus den Tabellen 3 und 5 über die Wirkung des T.A.(L + F) nur die Tatsache hervor, daß dieser Impfstoff gut zu immunisieren vermag, auch innerhalb eines Monats schon ausreichende Antitoxinmengen liefert, die das zur Immunität erforderliche Minimum weit übersteigen, daß die Immunisierung aber relativ langsam vor sich geht, so daß der Höhepunkt der Antikörperproduktion erst nach Monaten erreicht ist.

Wir stellen mithin fest, daß die *späte* Bildung von Antikörpern nach der Impfung mit T.A.(L + F) diesen Impfstoff vom rasch immunisierenden T.A.L. unterscheidet. Die *nur einmalige* Injektion von T.A.L. hat zur schnellen Immunkörpervermehrung nicht ausgereicht, wie wir sie nach *wiederholter* T.A.L.-Impfung als Regel eintreten sahen. Die Injektion von T.A.(L + F) als *2.* Spritze hat dagegen, nachdem ein Anreiz zur Antitoxinbildung gegeben war, die in ihm enthaltenen Flocken voll zur Wirksamkeit bringen können und *den* Typ der Immunisierung hervorgebracht, den wir unten beim T.A.F. (Tab. 6) wiederfinden werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Immunisierung schneller und stärker eingetreten wäre, wenn *zuerst* T.A.(L + F) injiziert, und T.A.L. als *zweite* Spritze gegeben worden wäre.

T. A. F.

„T.A.F.“ ist die Bezeichnung für die durch gegenseitige Bindung von Toxin und Antitoxin gefällten Flocken, die durch Zentrifugieren aus dem Lösungsgemisch isoliert, dann gewaschen und in so viel physiologischer Kochsalzlösung suspendiert worden sind, daß ein Kubikzentimeter 13,3 Gifteinheiten in gebundener Form enthielt. Die Bindung ist schwer trennbar; sie ist völlig neutral in bezug auf den Toxin- und Antitoxingehalt; keiner der Bestandteile ist frei. Die Flockensuspension wird ebenfalls subcutan einverleibt.

Die Tabellen zeigen, daß nennenswerte Reaktionen sehr selten aufgetreten sind. Drüsenschwellungen sind nie, mäßige und einmalige Temperatursteigerungen ganz vereinzelt beobachtet worden. Der auffallend geringe Grad dieser Allgemeinerscheinungen ist die Folge mäßigerer Lokalreaktionen; denn am Einstich trat in den meisten Fällen nur lokale Rötung geringen Umfanges auf, erwähnenswerte Infiltrate nur 6 mal. Ganz besonders sei auf diesen *wesentlichen Unterschied in Art und Stärke der Lokalreaktionen* gegenüber dem T.A.L. und T.A.(L + F) aufmerksam gemacht, der in den Tabellen nicht zum Ausdruck kommt. Nach T.A.F. waren die Infiltrate ausnahmslos wesentlich weicher, weniger schmerzhaft und hellrot. Die Dosierung ist an diesem Unterschied nicht ursächlich beteiligt; schon 0,2 ccm vom T.A.L. und (L + F) genügten zur Erzeugung der stärksten lokalen entzündlichen Erscheinungen, bei T.A.F. wurden Dosen bis 0,4 ccm meist reaktionslos vertragen (Nr. 53—87). Dieses günstige Ergebnis beweist, daß es — wie es vom Hersteller beabsichtigt war — in hohem Maße gelungen ist, durch Abschleudern und Auswaschen die T.A.-Flocken von den bei der Einspritzung oft schmerzhaften und für die Immunisierung unnötigen Ballaststoffen der Bouillon zu befreien.

Den Impfmodus haben wir dreimal geändert. Zuerst (Nr. 53—61) sind wir, um nach den Erfahrungen mit T.A.(L + F) die lokale Reizwirkung zu erproben, mit sehr kleinen Dosen vorgegangen, die wir bei dreimaliger Injektion je etwas steigerten. In der 2. Gruppe (Nr. 62—73) gaben wir zweimal die gleiche Dosis; in der dritten (Nr. 74—87) dosierten wir derart, daß die 2. Injektion die doppelte Größe der ersten betrug. Immer aber wurden insgesamt ca. 0,6 ccm T.A.F. verimpft. In der vierten Reihe (Tab. 7) (Nr. 88—101) machten wir den Versuch, bei Kindern mit *einmaliger* Impfung in entsprechend größerer Dosis zur Immunisierung auszukommen. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen; zahlreiche andere gleichgerichtete Versuche sind ebenfalls noch im Gange.

Bei der Berechnung des Antitoxingehaltes haben wir diese vierte Gruppe, als zu kurz beobachtet, außer acht gelassen. Erwähnt sei nur, daß doch schon 2 Wochen nach der Impfung in 7 von den 14 Fällen dieser Gruppe Antitoxinvermehrung, teils sogar eine nennenswerte bis und mehr als $^1/_{20}$ AE (Nr. 89, 90, 92, 99), nachgewiesen wurde. Bei den drei übrigen Versuchsreihen ergab Titerberechnung 28 Tage nach dem ersten Impftag Antitoxinvermehrung von $^1/_{50}$ AE auf $< {}^1/_3$ AE, d. h. $16^2/_3$fach; $30^3/_4$ Tage nach dem zweiten bzw. dritten Impftermin von rund $^1/_{50}$ AE auf $> 1^1/_5$ AE, mithin 60fach. Das Resultat würde noch günstiger ausgefallen sein, wenn nicht mehrere refraktär gebliebene Fälle (Nr. 53, 59, 60, 68, 80, 81) den Durchschnitt drückten. Ob tatsächlich refraktäres Verhalten vorliegt, wird sich freilich wohl erst

Tabelle 6. *T. A. F.*

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen	Heilseruminj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Drüsen-schwellung	Fieber	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der AE-Bestimmung 1925
53	F. P., m., $3^1/_2$ jähr. (Schwachsinn)	—?	—	21. II.	0,1	—	—	—	$< ^1/_{100}$	ca. $^1/_{100}$	33 Tg.	12 Tg.	26. III.
				3. III.	0,15	—	—	—		$< ^1/_{100}$	42 ,,	21 ,,	4. IV.
				14. III.	0,2	—	—	—		ca. $^1/_{100}$	54 ,,	33 ,,	16. IV.
										$< ^1/_{100}$	4 Mon.	$>$ 3 Mon.	30. VI.
										$< ^1/_{100}$	$6^1/_2$,,	$5^1/_2$,,	12. IX.
54	P. S., m., 45 jähr. (Tabes)	+	—	21. II.	0,1	—	—	—	$^1/_{40}$	$> ^1/_5$	32 Tg.	11 Tg.	25. III.
				3. III.	0,2	—	—	—		$^1/_{50}$	42 ,,	21 ,,	4. IV.
				14. III.	0,3	—	—	—		knapp 2	58 ,,	37 ,,	20. IV.
55	C. D., w., 37 jähr. (Arthr. def.)	—	—	21. II.	0,1	—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_4$	33 ,,	12 ,,	25. III.
				3. III.	0,2	—	—	—		2	42 ,,	21 ,,	3. IV.
				14. III.	0,3	r. 4 × 4 cm	—	—		5	55 ,,	34 ,,	16. IV.
										knapp 8	$6^1/_2$ Mon.	$5^1/_2$ Mon.	28. VIII.
56	H. H., w., 29 jähr. (Encephalitis)	+ 13 jähr.	+	21. II.	0,1	—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{10}$—$^1/_5$	33 Tg.	12 Tg.	25. III.
				3. III.	0,15	—	—	—		1	42 ,,	21 ,,	3. IV.
				14. III.	0,25	—	—	+		knapp 4	55 ,,	34 ,,	16. IV.
57	H. R., w., 11 jähr.	?	?	21. II.	0,1	—	—	—	$^1/_{40}$				15. III.
				3. III.	0,2	—	—	—				12 ,,	n. d. 2. Impfg.
				14. III.	0,3	r. 2 × 2 cm	—	+		$^1/_{10}$—$^1/_5$	22 ,,	1 ,,	,, ,, 3. ,,
58	A. C., w., 11 jähr. (Endokrine Störung)	—?	—	21. II.	0,1	—	—	—	ca. $^1/_{100}$				
				3. III.	0,1	—	—	—		ca. $^1/_{100}$	33 ,,	12 ,,	26. III.
				14. III.	0,25	r. 3 × 3 cm	—	+		knapp $^1/_{50}$	41 ,,	20 ,,	3. IV.
59	C. B., w., 8 jähr. (Icterus)	—	—	21. II.	0,1	—	—	—	ca. $^1/_{100}$				
				3. III.	0,2	—	—	—		$< ^1/_{100}$	29 ,,	8 ,,	22. III.
				14. III.	0,2	—	—	—		ca. $^1/_{100}$	65 ,,	44 ,,	27. IV.
60	E. R., w., 21 jähr. (Hebephrenie)	—?	—	24. II.	0,2	J. 3 × 3 cm	—	—	$< ^1/_{100}$				
				3. III.	0,25	—		—		ca. $^1/_{100}$	29 ,,	8 ,,	25. III.
				14. III.	0,3	—	—	—		$< ^1/_{100}$	63 ,,	42 ,,	28. IV.
61	E. F., w., 21 jähr. (Ulc. ventr.)			24. II.	0,2	i. R. 3 × 3 cm	—	—	ca. $^1/_{100}$				
				3. III.	0,3	—				$^1/_{10}$	29 ,,	8 ,,	25. III.
				14. III.	0,3	i. R. 8 × 4 cm				$^1/_{10}$	32 ,,	11 ,,	28. III.
62	F. K., m., 38 jähr. (Lum-			21. II.	0,1				$^1/_{40}$	$^1/_{10}$	13 ,,	3 ,,	6. III.

	(mult. Sklerose)			17. III.	0,3	—	—			$^1/_{80}$	38 „	14 Tg.	31. III.
64	O. T., m., 36 jähr.	—	—	11. III.	0,3	—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_5$	19 „	9 „	30. III.
	(mult. Sklerose)			21. III.	0,3	R. J. 5 × 5 cm	—	—		2	27 „	17 „	7. IV.
										< 4	36 „	26 „	16. IV.
										< 5	52 „	42 „	2. V.
65	H. W., m., 28 jähr.	+	—?	11. III.	0,3	—	—	—	$^1/_{40}$				
	(mult. Sklerose)			20. III.	0,3	R. 3 × 3 cm	—	—		> $^1/_5$	56 „	47 „	6. V.
66	H. G., w., 27 jähr.	—	—	10. III.	0,3	—	—	—	$^1/_{40}$				
	(Psychose)			20. III.	0,3	—	—	—		$^1/_{10}$—$^1/_5$	20 „	10 „	30. III.
67	E. H., m., 28 jähr.	+	+	7. III.	0,3	—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{10}$—$^1/_5$	16 „	5 „	23. III.
	(Lumbago)	9 jähr.		18. III.	0,3	R. 2 × 2 cm	—	—		1	31 „	20 „	7. IV.
										< 3	52 „	41 „	28. IV.
68	W. M., m., 22 jähr.	+	+	10. III.	0,3	—	—	—	ca. $^1/_{100}$	ca. $^1/_{100}$	20 „	10 „	30. III.
	(Epilepsie)	4 jähr.		20. III.	0,3	—	—	—		ca. $^1/_{100}$	22 „	2 „	1. IV.
69	O. S., m., 35 jähr.	—	—	7. III.	0,3	R. 4 × 4 cm	—	—	knapp $^1/_{50}$	ca. $^1/_{20}$	21 „	10 „	28. III.
	(Bronchitis)			18. III.	0,3	R. 4 × 4 cm	—	—		ca. $^1/_{10}$	28 „	17 „	4. IV.
										< $^1/_4$	42 „	31 „	18. IV.
70	E. R., m., 34 jähr.	+ 3×	+	7. III.	0,3	R. 8 × 8 cm	—	—	ca. $^1/_{20}$	> $^1/_5$	21 „	10 „	28. III.
	(Neurasthenie)	6, 9, 14 j.		18. III.	0,3	R. 9 × 9 cm	—	—		1	28 „	17 „	4. IV.
71	H. K., m., 37 jähr. (Ulc.	+	+	11. III.	0,3	—	—	(+)	$^1/_{50}$	$^1/_{10}$	19 „	10 „	30. III.
	vent.)	8 jähr.		20. III.	0,3	r. 2 × 2 cm	—	—		1	27 „	18 „	7. IV.
72	W. D., m., 25 j. (Neurasth.)	—	—	11. III.	0,3	—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{20}$—$^1/_{15}$	7 „	—	18. III.
73	O. H., m., 34 jähr.	—	—	7. IV.	0,4	—	—	—	ca. $^1/_{100}$	$^1/_{50}$	25 „	16 Tg.	2. V.
	(Alkoholismus)			16. IV.	0,45	—	—	—		$^1/_{20}$	46 „	37 „	23. V.
										$^1/_{10}$	73 „	64 „	19. VI.
										$^1/_{10}$	3 $^1/_2$ Mon.	< 3 $^1/_2$ Mon.	24. VII.
74	A. M., m., 30 jähr.	?	?	3. IV.	0,3	—	—	—					
	(Rheumatismus)			11. IV.	0,4	—	—	—	$^1/_{40}$	$^1/_{10}$—$^1/_5$	8 Tg.	—	11. IV.
75	P. P., m., 37 jähr.	+	?	3. IV.	0,3	—	—	—	knapp $^1/_{50}$				
	(Neurofibromat.)	4 jähr.		6. IV.	0,4	—	—	—		$^1/_{20}$	25 „	22 Tg.	28. IV.
76	R. M., m., 30 jähr.	—?	—	30. IV.	0,2	J. r. 4 × 4 cm	—	+	$^1/_{50}$				
	(Ulc. ventr.)			11. V.	0,4	—	—	—		$^1/_{10}$	13 „	2 „	13. V.
77	R. D., m., 19 jähr.	—	—	30. IV.	0,25	—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{10}$	16 „	7 „	16. V.
	(Pneumonie)			9. V.	0,4	R. J. 6 × 8 cm	—	—		$^1/_4$	28 „	19 „	28. V.
										$^1/_2$	39 „	30 „	8. VI.
										1	48 „	39 „	17. VI.

Tabelle 6. (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen	Heilseruminj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsen-schwellung	Reaktionen Fieber	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Zeitraum seit der ersten Impfung	Zeitraum seit der letzten Impfung	Datum der AE-Bestimmung 1925
78	O. J., m., 35 jähr. (Rheumatismus)	–	–	2. V.	0,2	R. J. ++ 10 × 10 cm	–	+	< 1/50	1/20	17 Tg.	–	19. V.
				19. V.	0,35	R. J. 5 × 5 cm	–	–		1/5	44 „	27 Tg.	15. VI.
79	H. T., m., 15 jähr. (Influenza)	–?	–	2. V.	0,15	r. i. 2 × 2 cm	–	–	1/50	1/5	14 „	7 „	16. V.
				9. V.	0,3	R. i. 5 × 8 cm	–	–		1/2	26 „	19 „	28. V.
										1	39 „	32 „	10. VI.
										knapp 2	3 Mon.	3 Mon.	18. VIII.
80	E. Z., m., 28 jähr. (Neurose)	+ 14 jähr.	–	2. V.	0,2	r. i. 3 × 7 cm	–	–	1/50	1/50	17 Tg.	10 Tg.	19. V.
				9. V.	0,4	–	–	–		1/50	26 „	19 „	28. V.
81	H. S., m., 28 jähr. Amyloidose)	–	–	30. IV.	0,2	–	–	–	1/50	1/50	16 „	7 „	16. V.
				9. V.	0,4	–	–	–		1/5	41 „	32 „	11. VI.
82	L. O., m., 25 jähr. (Luet. Apopl.)	–	–	2. V.	0,2	r. J. 4 × 5 cm	–	–	1/50	ca. 1/100	17 „	10 „	19. V.
				9. V.	0,4	–	–	–		1/10	26 „	19 „	28. V.
										1/5	48 „	41 „	19. VI.
										1	83 „	71 „	24. VII.
										knapp 3	4 Mon.	4 Mon.	21. VIII.
83	B. S., m., 38 jähr. (Paralyse)	–	–	4. V.	0,2	–	–	–	1/50	1/10	12 Tg.	7 Tg.	16. V.
				9. V.	0,4	–	–	–		1/5	19 „	14 „	23. V.
84	W. S., m., 36 jähr. (Neurose)	+	–?	4. V.	0,2	–	–	–	ca. 1/40				
				9. V.	0,4	R. J. 6 × 7 cm	–	+		1/20	38 „	33 „	11. VI.
										> 1/5	46 „	41 „	19. VI.
85	E. F., m., 37 jähr. (Paralyse)	–	–	4. V.	0,2	–	–	–	1/50	1/10	12 „	7 „	16. V.
				9. V.	0,4	–	–	–		1/2	19 „	14 „	23. V.
										knapp 2	46 „	41 „	19. VI.
86	E. K., w., 20 jähr. (Lues)	+	–	6. V.	0,2	–	–	–	ca. 1/100	< 1/40	13 „	10 „	19. V.
				9. V.	0,4	R. J. 4 × 5 cm	–	–		ca. 1/50	22 „	19 „	28. V.
										< 1/50	44 „	41 „	19. VI.
										< 1/50	79 „	76 „	24. VII.
										knapp 1/50	4 Mon.	4 Mon.	31. VIII.
87	E. R., m., 12 jähr. (Pneumonie)	+	–	6. V.	0,15		–	–	1/50	< 1/10	13 Tg.	10 Tg.	19. V.
				9. V.	0,3	R. J. 4 × 4 cm				< 1/10	33 „	30 „	8. VI.
										< [illegible]	37 „	34 „	12. VI.

Tabelle 7. *T. A. F.* (*Einmalige Impfung.*)

Lfd. Nr.	Personalien	Di.-krank gewesen	Heilseruminj.	Geimpft am 1925	Geimpft mit ccm	Reaktionen lokal	Reaktionen Drüsenschwellung	Reaktionen Fieber	Schick vor der Impfung	Immunität vor der Impfung in AE/ccm	Prüfungsergebnis AE/ccm	Prüfungsergebnis Zeitraum seit der Impfung	Prüfungsergebnis Datum der AE/Bestimmung 1925
88	A. D., w., 7 jähr.	?	?	3. VI.	0,4	i.	—	—	—	knapp $^1/_{50}$	ca. $^1/_{50}$	15 Tg.	18. VI.
89	E. D., w., 11 jähr.	?	?	3. VI.	0,5	i.	—	—	—?	gut $^1/_{50}$	$^1/_{10}$	15 „	18. VI.
90	G. Z., w., 12 jähr.	?	?	3. VI.	0,55	R. J. 4 × 4 cm	—	—	—	$^1/_{50}$	$^1/_{20}$	15 „	18. VI.
91	H. W., m., 3 jähr.	?	?	3. VI.	0,25	R. i. 2 × 2 cm	—	—	—?	$^1/_{100}$	$^1/_{50}$	15 „	18. VI.
											$> ^1/_5$	3 Mon.	1. IX.
92	K. J., m., 3 jähr.	?	?	3. VI.	0,25	r. J. 1 × 1 cm	—	—	—	$^1/_{10}$	knapp $^1/_2$	15 Tg.	18. VI.
											1	3 Mon.	1. IX.
93	E. D., m., $2^1/_2$ jähr.	?	?	3. VI.	0,25	R. J. 2 × 2 cm	—	—	—	$< ^1/_{100}$	$^1/_{100}$	15 Tg.	18. VI.
											ca. $^1/_{80}$	50 „	23. VII.
											$< ^1/_{50}$	3 Mon.	1. IX.
94	U. P., w., $2^1/_2$ jähr. (Bacillenträger)	+	+	3. VI.	0,25	r. J. 1 × 1 cm	—	—	—?	?	—	—	—
											$< ^1/_{100}$	17 Tg.	20. VI
											$< ^1/_{100}$	61 „	3. VIII.
95	L. H., m., 3 jähr.	?	?	3. VI.	0,25	—	—	—	—?	knapp $^1/_{100}$	$^1/_{100}$	15 „	18. VI.
											$> ^1/_{20}$	3 Mon.	1. IX.
96	W. N., m., 3 jähr.	?	?	3. VI.	0,3	r. J. 1 × 1 cm	—	—	+	$^1/_{100}$	$^1/_{50}$	15 Tg.	18. VI.
											$> ^1/_5$	3 Mon.	1. IX.
97	G. D., m., $2^1/_2$ jähr.	?	?	3. VI.	0,25	—	—	—	+?	$< ^1/_{100}$	$\ll ^1/_{100}$	15 Tg.	18. VI.
98	S. B., m., $2^1/_2$ jähr.	?	?	3. VI.	0,25	—	—	—	+	$< ^1/_{100}$	$< ^1/_{100}$	15 „	18. VI.
											$< ^1/_{100}$	3 Mon.	1. IX.
99	E. L., w., 15 jähr.	?	?	3. VI.	0,7	R. i. 4 × 4 cm	—	—	+?	gut $^1/_{50}$	$^1/_{10}$	15 Tg.	18. VI.
											1	3 Mon.	1. IX.
100	H. L., m., $2^1/_2$ jähr.	?	?	3. VI.	0,25	—	—	—	+?	$< ^1/_{100}$	$^1/_{100}$	15 Tg.	18. VI.
101	A. K., w., $1^1/_2$ jähr.	?	?	3. VI.	0,25	i. $^1/_2$ × $^1/_2$ cm	—	—	—	$^1/_{100}$	$^1/_{50}$	15 „	18. VI.

nach einigen Monaten sagen lassen können. Auch nach Impfung mit T.A.F. wurden nicht alle Höchsttiter innerhalb des ersten Monats erreicht, so: 8 AE nach $^1/_2$ Jahre bei Nr. 55, 5 AE erst nach 42 Tagen bei Nr. 64, $^1/_5$ AE erst nach 47 Tagen bei Nr. 65, 3 AE und 2 AE erst nach 41 Tagen und 3—4 Monaten bei Nr. 67, 79, 82 und 85. Voraussichtlich wird sogar der Antitoxingehalt aller T.A.F.-Impflinge noch weiter steigen, da die Impfungen mit T.A.F. erst vor ca. 4 Monaten begonnen wurden, während von den übrigen Impfstoffen teilweise schon die Erfahrungen von mehr als einem halben Jahre vorliegen.

Wir lassen die Impfergebnisse, am Immunisierungserfolg gemessen, zusammengefaßt noch einmal als Tabelle folgen:

Tabelle 8.

Impfstoff	Nach der	Nach	Anfangstiter AE/ccm	Endtiter AE/ccm	Steigerungsgrad
T.A. I. und T A. II	1. Impfung	28 Tg.	$^1/_{50}$	$^1/_5$	10 fach
	2. „	25 „	$> ^1/_{40}$	$> ^1/_3$	$13^1/_3$ f.
T.A. (L+F) zus. mit	1. „	30 „	$^1/_{40}$	$> ^9/_{25}$	$14^2/_5$ f.
T.A.L. u. T.A. (L+F)	2. „	29,3 „	$> ^1/_{45}$	$< ^2/_3$	30 fach
T.A.L.	1. „	33,8 „	$^1/_{50}$	1	50 fach
	2. „	29,3 „	$^1/_{45}$	$1^1/_4$	> 56 fach
T.A.F.	1. „	28 „	$^1/_{50}$	$> ^1/_3$	17 fach
	letzten Impfung	$30^3/_4$ „	$^1/_{50}$	$> 1^1/_5$	60 fach

Der Übersicht ist nur ein bedingter Wert beizumessen. Bei der Art der Impflinge, Rekonvaleszenten, die oft nicht länger als einen Monat sich im Krankenhause aufhielten, und deren ambulante Nachuntersuchung immer mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist, war es nicht möglich, die Serumkontrollen *streng* in regelmäßigen Abständen durchzuführen. Der Umstand, daß aus diesem Grunde viele Patienten uns nur einen Monat lang zur Verfügung standen, bewog uns, diesen Zeitraum als Maßstab für die Berechnung des erreichten Immuntiters anzunehmen. Wir müssen eingedenk bleiben, daß ein richtiges Bild der Wirkungsweisen der verschiedenen Impfstoffe sich erst nach Monaten geben läßt. Trotzdem läßt die Tabelle 8 bereits deutlich die Tendenz und die divergierende Richtung der einzelnen Impfmaterialien erkennen; und auch nur das soll ihr Zweck sein. Über die Dauererfolge werden wir ein andermal berichten.

Die Übersicht lehrt, daß — am Verhältnis des Anfangs- und Endtiters zueinander gemessen — T.A.F. innerhalb von 4 Wochen am stärksten immunisiert. Wir nehmen dabei als Ausgangspunkt der Berechnung für den Durchschnitt sinngemäß den Termin der zweiten Impfung, d. h. des Abschlusses der Impfbehandlung an. Beziehen wir aber das Ergebnis von 4 Wochen auf die 1. Impfung, so hat T.A.L. bei weitem den Vorrang vor dem T.A.F. bezüglich Schnelligkeit und

Stärke der Immunisierung. So verschiebt das kleine Intervall von nur 10 Tagen (der Zeitraum zwischen den beiden Impfungen) das Durchschnittsergebnis des T.A.F. ganz erheblich. Beim Vergleich des auf die ersten 4 Wochen berechneten Immunisierungsergebnisses von T.A.F. und T.A.L. ist aber zu bedenken, daß T.A.F. anfangs in viel kleineren Dosen verimpft worden ist als T.A.L. Ferner ist fast ein Viertel der T.A.F.-Fälle *drei*mal mit je 10 Tagen Zwischenraum geimpft worden, so daß nach Abschluß der 3. als letzten Impfung bis zum Endtermin eines Monats nur noch 10 Tage zur Immunisierung zur Verfügung standen im Gegensatz zu allen anderen Fällen, in denen nach der 2. als letzten Injektion der Impfstoff *zwanzig* Tage einwirken konnte. Der 4 Wochen nach der ersten Einspritzung erzielte Impferfolg des T.A.F. ist also, am Impferfolg des T.A.L. im gleichen Zeitraum gemessen, in der Tabelle zu ungünstig beurteilt worden.

Die Frage, wie *ein*malige Impfung beim Menschen wirken würde, ist noch nicht geklärt. Tierversuche von *H. Schmidt* und *W. Scholz* haben ausreichenden Erfolg gezeitigt. Vorläufig aber scheint es nach *unseren* Ergebnissen nicht ausgeschlossen, daß die *erste* Impfung vorwiegend lediglich aktivierend wirkt, während die Bildung von Antitoxinen und ihre Ausschwemmung ins Blut vielleicht der *zweiten* Impfung vorbehalten ist. Versuche über den immunisatorischen Effekt einmaliger Injektionen von T.A.F. beim Menschen sind im Gange.

Bei Betrachtung der Tabelle 8 ist ferner zu berücksichtigen, daß nach einem Monat die Antitoxinbildung längst nicht erschöpft ist. Nach unseren Erfahrungen ist ein Zeitraum von mindestens 2—3 Monaten, meist länger (z. B. Fall Nr. 2, 4, 11, 27, 34, 46, 47, 55, 79, 82), erforderlich zur Erreichung des maximalen Titers. Die in der Hygienischen Kommission des Völkerbundes verfaßte Arbeit über aktive Diphtherieschutzimpfung sieht *sechs* Monate vor bis zur Erreichung der maximalen Immunität. Die Länge des Zeitraums bis zum Einsetzen der Immunkörperbildung und zum Gipfel derselben ist abhängig von der Festigkeit der Bindung des T.A.-Gemisches. Nach *Schmidt* und *Scholz* ist diese bei den neutralisierten Flocken am stärksten und kann durch langes Lagern dieses Impfstoffes noch erhöht werden. So erklärt sich die Tatsache, daß nach Verlauf eines Monats T.A.F. noch nicht wesentlich stärker immunisiert hat als T.A. I und II. Das locker gebundene T.A. I und II hat innerhalb eines Monats seine Hauptwirkung getan; die spätere Steigerung des AE-Titers fällt nicht ins Gewicht, wie die Tabelle zeigt. Dasselbe gilt vom T.A.L., wie ebenfalls die Tafel beweist. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Impfstoffen besteht aber darin, daß die immunisatorische Kraft des T.A.L. die des T.A. I und II bedeutend, nach der Tabelle rund 5fach, übertrifft. Für den niedrigen Impfeffekt des T.A.(L + F), der um so mehr

auffällt, als dessen beide Komponenten, isoliert verimpft, beträchtliche Immunisierungskraft gezeigt haben, sind oben ausreichende Erklärungen gegeben worden. Der Impfeffekt steht zwar hinter dem des T.A.L. und T.A.F. zurück, doch ist der in der Tabelle 8 verzeichnete Grad von geringerer Wertigkeit des Impfstoffes nur ein scheinbarer, da die Antitoxinbildung wahrscheinlich auf Grund der zufälligen Besonderheit des Impfungsmodus zu langsam erfolgte, um im vierwöchigen Durchschnitt wesentlich miterfaßt werden zu können.

Der erfahrungsgemäß zur Immunisierung ausreichende Gehalt von $^1/_{20}$—$^1/_{10}$ AE/ccm im Blut wird aber von *allen* vier Impfstoffen nicht nur erreicht, sondern um das Mehrfache übertroffen.

Der Effekt des T.A.L. bedarf noch einer kurzen Erläuterung. Er ist überraschend. Denn nach auf Experimenten, die mit kleinem Volumen gemacht waren, beruhenden Vorstellungen von *H. Schmidt* dürfte T.A.L. immunisatorisch nicht wirksam sein, da alles vorhandene Toxin und Antitoxin in den Flocken sichtbar gebunden und der wäßrige Rückstand frei von diesen Bestandteilen, einfachen und gebundenen, sein sollte. Wir müssen aber bei der T.A.-Flockung berücksichtigen, daß es nach Mitteilung des Herstellers in der Praxis, wenn man mit großen Mengen arbeitet, ungeheuer schwer hält, das optimale Flockungsgemisch genau so anzusetzen, daß eine restlose Ausflockung mit absoluter Neutralität der überstehenden Flüssigkeit erfolgt. Ein Beispiel möge dies erläutern:

Die zur Flockung benötigte Menge von AE wird gegenüber einer Toxinmenge von 2 ccm ausgewertet. Z. B. flockten 2 ccm Toxin Nr. 361 mit 0,032 ccm eines 500fachen Serums, wobei noch dahingestellt bleiben muß, ob nicht 0,0325 ccm besser flocken. Man beachte die außerordentlich geringe Serummenge, die selbst bei vorheriger Verdünnung des Serums (was zum Zustandekommen einer deutlichen Flockung nicht beiträgt) ein sehr genaues Pipettieren verlangt. Nun wird dasselbe Gemisch von 1 und 2 l angesetzt; d. h. ein kleiner Pipettenfehler bei der primären Einstellung vielfach vergrößert; hat man doch das 500—1000fache Volumen zu nehmen. Es müßte ein sonderbarer Zufall sein, wenn man in so großen T.A.-Gemischen den Neutralisationspunkt so ganz genau trifft. Meist wird dies nicht der Fall sein. Die Folge davon ist: für die abzentrifugierten Flocken gleich Null; denn diese sind feste T.A.-Bindungen, von der übrigen Flüssigkeit scharf getrennt. Aber die überstehende Flüssigkeit (T.A. L.) kann:

1. bei vorausgesetzter *völliger* Neutralisierung T.A.-Bindungen enthalten, die noch nicht genügend agglomeriert und als Flocken sich abgesetzt haben. Dies ist jedoch sicher nur zum Teil der Fall. Meistens wird es sich darum handeln;

2. daß die überstehende Flüssigkeit noch freies Gift enthält. Selbst wenn 1. genau zuträfe, so könnte sich durch innere Verschiebungen, wie in der 2. Mitteilung von *Schmidt* und *Scholz* beschrieben, freies Toxin bilden.

Berücksichtigt man nun, daß es sich bei der Herstellung der Flocken meistens um recht *hochwertige Gifte* handelt, andererseits die „lockere Bindung" schnell aufgespalten wird, so erklärt dies alles einmal, warum „T.A.L." überhaupt wirksam ist, zweitens, daß es so *stark* wirkt.

Bei der Herstellung des Versuchspräparates „T.A.F.", das uns zur Verimpfung zur Verfügung stand, hatte es sich hauptsächlich um die Gewinnung von Flockenmaterial gehandelt, bei der es auf Haaresschärfe der Einstellung nicht ankam. Wäre vorauszusehen gewesen, daß T.A.L. als Nebenprodukt noch so wirksam sein würde, hätte man nach Abschleudern der Flocken das T.A.L. einer Filtration durch Seitz-Filter unterzogen.

Zusammenfassung.

Der Hauptzweck der geschilderten Versuche war, entgegen der bisherigen Anschauung (Lit. s. bei *Schmidt* und *Scholz* l. c.) den Beweis der hohen immunisatorischen Leistungsfähigkeit von in Flockenform gebundenem Toxin und Antitoxin zu erbringen. Darüber hinaus war uns daran gelegen, die theoretisch errechnete bedeutende Überlegenheit der unlöslichen, und hochwertiges Toxin enthaltenden Flocken hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Immunkörperbildung über die gelösten und im Körper leicht dissoziierbaren Toxinantitoxingemische des T.A. I und II, die nur wenig Gift zu speichern vermögen, zu erweisen. Wir sind uns bewußt, daß bei der noch relativ geringen Zahl der in den Tabellen verarbeiteten Fälle Fehler unvermeidlich waren. Trotzdem glauben wir die tatsächlichen Werte für alle am Kopf der Tabellen verzeichneten Angaben annähernd im Durchschnitt errechnet zu haben.

Bei Berücksichtigung aller Anforderungen, die an ein für öffentliche Impfungen zu benutzendes Präparat gestellt werden müssen, gute Verträglichkeit, Einfachheit und Harmlosigkeit der Anwendung, rasche Steigerung des Antitoxingehaltes im Blut, und Dauerwirkung der erreichten Immunität, halten wir das Flockenpräparat T.A.F. für den zur Zeit brauchbarsten Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. In Fällen dringender Gefahr, wo bei der Immunisierung Eile geboten ist, wie besonders zu Zeiten von Epidemien, wird sich zuweilen die vorbeugende Injektion von Heilserum, die *sofortigen* Schutz gegen Erkrankung für 2—3 Wochen verleiht, nicht vermeiden lassen. Diesen Vorteil der schnelleren Immunisierung wird aber die passive Schutzimpfung vor der aktiven immer behalten, wie ihr auch immer der Nachteil wesentlich kürzerer Wirkungsdauer anhaften wird. Auf Grund unserer Erfahrungen in dringenden Fällen mit T.A.L. vorzuimpfen, falls man es überhaupt anwenden will, dürfte sich nicht empfehlen. Einmal tritt der Impfschutz nach T.A.L. nicht so bedeutend früher als nach T.A.F. in Erscheinung, daß sich die passive Immunisierung umgehen ließe. Andererseits aber auch ist, wie erwähnt, das von uns verwandte T.A.L. in seiner Zusammensetzung ein Zufallsprodukt, das vor der Anwendung nach Art der T.A. I- und T.A. II-Präparate unbedingt erst lagern und stabiler werden und auf freies Toxin ausgewertet werden muß, damit Schädigungen der Impflinge vermieden werden.

Einige Bemerkungen über die Gesundheitsverhältnisse der Reichsmarine in den Jahren 1920—1924.

Von
Dr. **Heinrich Ruge**, Kiel,
Marinestabsarzt.

Mit 2 Kurven.

In den Vorkriegszeiten konnte man aus der Krankenbewegung des Heeres und der Marine weitgehende Schlüsse auf den Gesundheitszustand des Volkes ziehen. Diese Möglichkeit ist durch die vom Feindbund erzwungene Umstellung auf eine Söldnerarmee bzw. -marine sehr stark eingeschränkt worden, denn zur Einstellung gelangen nur Freiwillige, und das so gewonnene Rekrutenmaterial ergibt natürlich lange nicht den Einblick in die Volksgesundheit wie die früher alljährlich zweimal stattfindenden Aushebungen. Immerhin ermöglicht vielleicht eine kurze Übersicht über den Gesundheitszustand der Reichsmarine in den Jahren 1920/24 doch einige mittelbare Rückschlüsse auf die Volksgesundheit.

Es sollen hauptsächlich berücksichtigt werden: Infektionskrankheiten, Geschlechtskrankheiten, Tuberkulose, Verletzungen und Erkältungskrankheiten. Einer besonderen Würdigung bedarf dann die körperliche Beschaffenheit der Leute an sich.

Es ist selbstverständlich, daß in unserer kleinen Marine nur geistig und körperlich gut entwickelte Leute gebraucht werden können. Die körperliche Tauglichkeit ist natürlich wesentlich leichter festzustellen als die geistige. Psychotechnische Prüfungen sind bisher noch nicht in größerem Maßstabe gemacht worden. Sie sind also für die Auswahl der Einzustellenden noch nicht als mitentscheidend anzusehen.

Es ist nicht angängig, einen unmittelbaren Rückschluß aus der körperlichen Verfassung der Eingestellten auf die im wehrfähigen Alter stehende junge Volksschicht zu ziehen. Denn jeder von den sich meldenden Bewerbern muß zunächst ein ärztliches Zeugnis beibringen, daß er den Anstrengungen des Marinedienstes gewachsen erscheint. Außerdem sind die Anforderungen an seine Tauglichkeit gegen früher wesentlich verschärft worden. Da bisher immer zahlreiche Anmeldungen für die Marine eingelaufen waren, so war es an sich leicht, die körperlich am besten geeignet Erscheinenden auszusuchen und einzustellen. Insofern bildet also die Marine eine Auslese des wehrfähigen jungen Deutschlands.

Aber daß der Gesundheitszustand in den ersten Jahren nach dem Kriege trotz dieser ziemlich scharfen Auswahl sich verschlechtert hat und noch nicht an den der Vorkriegszeit heranreicht, beweisen die nachfolgenden Zahlen.

Tabelle 1. *Krankenzugang in der Marine ohne Ausland* $^0/_{00}$[1]).

		Krankenzugang	
Jahr	gesamte Marine	Bord	Land
1908/1909	529,8	435,5	642,1
1909/1910	500,0	405,8	578,8
1910/1911	504,8	409,3	639,4
1911/1912	487,5	370,5	647,5
1912/1913	423,2	338,2	559,5
1913/1914	475,8	333,8	619,7
1920	523,7	531,2	518,6
1921	902,2	1087,7	785,2
1922	777,8	966,6	678 5
1923	576,2	600,5	561,6
1924	472,7	437,5	503,2

Man sieht, daß die allgemeinen Morbiditätsziffern — besonders die für Bord — zunächst erheblich gestiegen sind (Gegenüberstellung von 1908/09—1913/14 und 1920—1924), um allerdings besonders im letzten Jahr wieder abzufallen. Hier erreicht der Gesundheitszustand sogar die Werte der Vorkriegszeit wieder. Er gibt aber im Vergleich zum Gesundheitszustand des ganzen Volkes eben infolge der Auswahl der körperlich am besten geeigneten noch ein ziemlich günstiges Bild. Die Ursache für den gesundheitlichen Niedergang ist zweifellos zum größten Teil in der Hungerblockade begründet, welche den Nachwuchs während seiner Entwicklungsjahre nachweisbar geschädigt hat. Das zeigen besonders die Zahlen für die Jahre 1920/22. Denn hier mußten vielfach Leute eingestellt werden, die während eines wichtigen Lebensabschnittes — 14. bis 16. Jahr — der Hungerblockade ausgesetzt waren. Die günstigen Zahlen für das Jahr 1923 und besonders für das Jahr 1924, in welchen die Zugangsziffern an Kranken wieder auf den Durchschnitt der Vorkriegsjahre gefallen sind, lassen folgende Erklärung zu. Die Ernährung ist seit dem Jahre 1920 ständig besser geworden. Nun hängt die Widerstandskraft des Körpers gegen Erkrankungen vielfach von der Art der Ernährung ab. Es ist fraglos, daß bei mangelhafter Ernährung vielmehr Anlässe, die eine Krankheitsbereitschaft auslösen, auch tatsächlich eine Erkrankung nach sich ziehen. Dagegen spricht der Körper bei genügender Ernährung auf diese Anlässe überhaupt nicht an.

Ein Mensch, der in seinem wichtigsten Lebensabschnitt gehungert hat, ist sicher auch trotz späterer guter Ernährung noch einige Zeit

[1]) Im folgenden wird nur verglichen der Krankenzugang in der *Heimat* an Bord und an Land während der Jahre 1908/09—1913/14 bzw. 1920—1924.

— ja vielleicht sogar Jahre — weniger widerstandsfähig, als ein Mensch, der in seinen Entwicklungsjahren keine Hungerblockade durchgemacht hat. Außerdem bedarf es einer gewissen Zeit, bis der Körper das Versäumte überhaupt nachgeholt hat. Anscheinend ist jetzt wieder die normale Widerstandsfähigkeit erreicht. Je früher die Hungerzeit in der Entwicklung gelegen hat, desto eher lassen sich ihre Schädigungen wieder ausgleichen. Über den Gesundheitszustand im besonderen geben die folgenden Tabellen Auskunft. Sie sind promillarisch berechnet.

Tabelle 2. *Ansteckende Krankheiten.*

Jahr	1	2	3	4	5	6	7
	Typhus u. Paratyph.	Masern	Scharlach	Diphtherie	Grippe	Amöben-u. Bac.-Ruhr	Malaria*
1978/1909 . .	0,18	0,99	1,63	0,42	7,86	0,16	0,59
1909/1910 . .	0,19	0,23	0,67	0,44	6,63	0.06	0,32
1910/1911 . .	0,20	0,28	0,20	0,26	5,91	0,14	0,88
1911/1912 . .	0,21	0,79	0,47	0,49	4,60	0,19	0,36
1912/1913 . .	0,14	1,09	0,32	0,68	6,75	0,17	0,65
1913/1914 . .	0,23	0,71	0,37	0,34	3,99	0,06	0,82
1920	0,26	0,06	0,19	1,61	55,78	7,16	0,58
1921	0,14	0,07	0,14	0,97	34,81	0,75	0,44
1922	0,32	—	0,21	0,64	62,99	—	0,71
1923	2,75	0,21	0,14	0,32	28,90	0,21	0.07
1924	0,20	0,27	0,20	0,13	18,50	0,07	—

* Meist Rückfälle im Ausland erworbener Erkrankungen.

Typhus zeigt mit Ausnahme von 1923, in dem eine kleine Massenerkrankung von 29 Fällen an Paratyphus B vorkam, keine Besonderheiten[1]). Das gleiche gilt für *Masern* und *Scharlach*. Auch die *Diphtherieziffern* haben sich wieder den Friedenszahlen genähert. Über die *Grippe* läßt sich ein endgültiges Urteil noch nicht abgeben, jedoch ist anzunehmen, daß auch sie wieder langsam absinkt, da die Pandemie mit dem Jahre 1923 ihren vorläufigen Abschluß gefunden hat. Die *Ruhr* hat sich im Sommer 1920 und 21 während des Aufenthaltes auf Truppenübungsplätzen bemerkbar gemacht. In der Folgezeit kamen nur noch sporadische Fälle vor. Bei der *Malaria* handelt es sich für die Jahre 1920/22 meist um *Rückfälle* von Erkrankungen aus den Tropen, dem Balkan und der Türkei. In Norddeutschland kommen als Malariagegenden noch Emden und Wilhelmshaven für die Marine in Betracht. Auch in Kiel sind unter der Zivilbevölkerung vereinzelte Fälle von autochthoner Malaria beobachtet worden, so z. B. ein Fall von Quartana durch Prof. *Bitter*. Sowie unsere Schiffe wieder häufiger

[1]) *Ob und inwieweit* die Typhusschutzimpfung hier noch nachgewirkt hat, läßt sich nicht mehr mit Sicherheit entscheiden.

ins Ausland fahren, wird natürlich die Zahl der Malariakranken zunehmen und es kann dann zu vereinzelten Erkrankungen bei Leuten kommen, die nie im Ausland gewesen sind. *Im ganzen läßt sich jedenfalls für ansteckende Krankheiten der Gesundheitszustand als recht gut bezeichnen.*

Als klassisches Beispiel für die gesundheitlichen Verhältnisse eines Kulturvolkes läßt sich die *Tuberkulose* (Tab. 3) heranziehen. In vielen Arbeiten ist bereits ausführlich darüber berichtet, inwieweit die Tuberkulose durch die Kriegsjahre in ihrer Ausbreitung gefördert worden ist. Auch in der Marine, bei der doch seit 1920 günstigere Ernährungsbedingungen als in vielen Volksschichten bestehen, hat ein starkes Ansteigen der Tuberkulose, hauptsächlich der Lungentuberkulose, stattgefunden. Zugleich erkennt man aber mit fortschreitender Besserung der Ernährungslage ihre Abnahme. Und man wird vielleicht in den nächsten 5—8 Jahren auf dem Vorkriegsstande angelangt sein, natürlich unter der Voraussetzung, daß die Ernährungs- und Wirtschaftsverhältnisse sich weiter bessern oder zum mindestens so bleiben.

Tabelle 3. *Tuberkulose.*

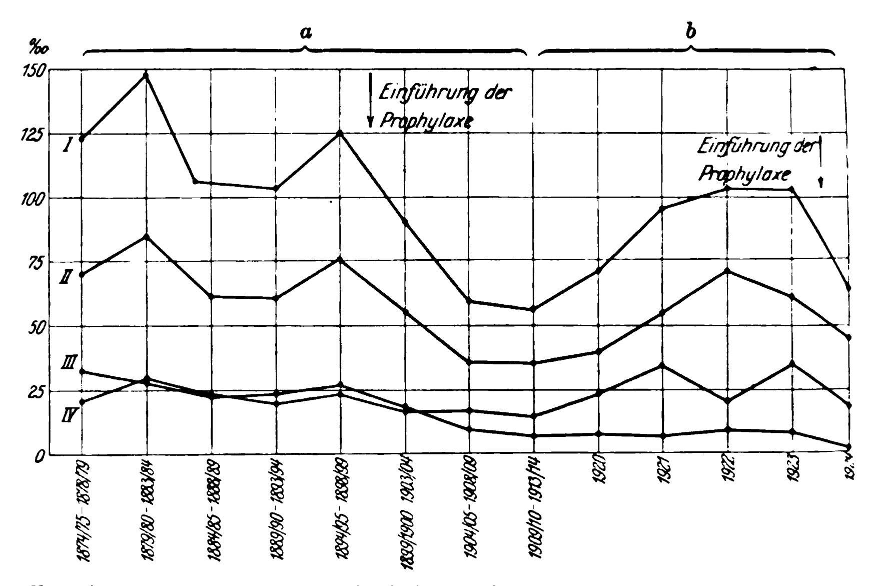
Jahr	1 Atmungsorgane	2 Knochen u. Gelenke	3 Sonstige Fälle	4 Insgesamt
1908/1909	1,78	0,16	0,53	2,47
1909/1910	1,68	0,13	0,49	2,36
1910/1911	1,63	0,14	0,60	2,37
1911/1912	1,20	0,17	0,36	1,69
1912/1913	1,18	0,14	0,51	1,88
1913/1914	1,29	0,15	0,69	2,21
1920 . .	3,29	0,45	0,51	4,25
1921 . .	2,84	0,67	0,37	3,88
1922 . .	2,75	—	0,99	3,74
1923 . .	2,62	0,21	0,56	3,40
1924 . .	2,30	0,13	0,55	2,98

Tab. 4. *Geschlechtskrankh.* (*Neuerkrank.*).

Jahr	1 Tripper	2 Weicher Schanker	3 Syphilis	4 Insgesamt
1908/1909	28,37	4,61	9,09	42,07
1909/1910	27,16	3,91	8,63	39,70
1910/1911	30,04	4,36	9,37	43,77
1911/1912	28,27	6,74	9,68	44,13
1912/1913	31,00	5,32	10,91	47,23
1913/1914	30,92	6,12	10,67	47,71
1920 . .	40,00	7,54	25,98	73,52
1921 . .	55,35	6,49	33,39	95,23
1922 . .	71,48	9,54	20,33	103,36
1923 . .	60,66	7,59	34,65	102,90
1924 . .	44,36	1,75	17,22	63,33

Ein *trübes Kapitel* bilden die *Geschlechtskrankheiten* (Tab. 4), sie sind neben der Grippe und der Gelbsucht (s. u.) diejenigen Erkrankungen, die am stärksten zugenommen haben. Es sind in der Tabelle nur die *Neuerkrankungen* aufgeführt, unter Hinzuziehung der Rückfälle — $^1/_7$—$^1/_6$ für Tripper und $^1/_{20}$—$^1/_{15}$ für Syphilis — werden die Zahlen noch höher. In den letzten Jahren vor dem Kriege bewegten sich die Erkrankungsziffern für die Marine in der Heimat zwischen 45—50$^0/_{00}$, d. h. nur Neuerkrankungen, unter Einschluß der Rückfälle waren die Zahlen 55—65$^0/_{00}$. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Syphilisrückfälle vor der Einführung der Salvarsanbehandlung zwischen 30 und 50%

schwankten (*Gennerich*), während die Tripperrückfälle sich ungefähr auf der gleichen Höhe wie jetzt — $^1/_6$= 16% — hielten. Beim Heer fanden sich in den letzten Vorkriegsjahren 18—20‰ Geschlechtskranke einschließlich der Rückfälle. Auch hier sind nach dem Kriege die Verhältnisse schlechter geworden. Seit dem Jahre 1874 zeigten die Geschlechtskrankheiten bei Heer und Marine eine stetige Abnahme, von 39‰ auf 18‰ bzw. von 160‰ auf 70‰ bzw. 55‰ ohne Auslandsschiffe und Auslandsstationen. In bezug auf die Morbidität an Geschlechtskrankheiten ist die Marine ungefähr in den Anfang der 80er Jahre des



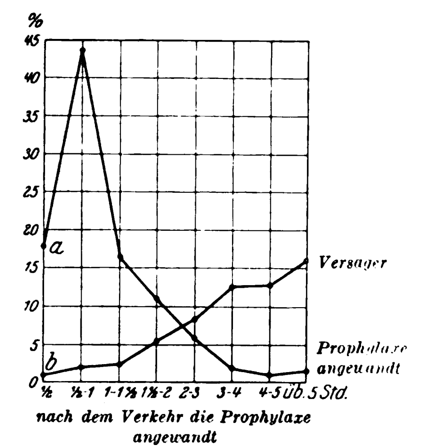
Kurve 1. *I* = Gesamtzugang an Geschlechtskranken bei der gesamten Marine. *II* = Tripper. *III* = Weicher Schanker. *IV* = Syphilis. *a*) 1874/75—1913/14. *b*) 1920—1924.

vorigen Jahrhunderts zurückgeglitten, beim Heer liegen die Verhältnisse ähnlich. Jedoch zeigt das Jahr 1924 bereits einen deutlichen Ansatz zur Besserung[1]). Die Häufigkeit der drei Haupterkrankungen Tripper, Schanker, Syphilis verhielt sich vor dem Kriege bei der Marine wie 67 : 11 : 22, jetzt in der Heimat sind die Zahlen 62 : 8, 3 : 29, 7, d. h. es ist eine *Zunahme der Lues* auf Kosten des weichen Schankers und der Gonorrhöe erfolgt. Inwieweit eine streng durchgeführte Prophylaxe die Zahl der Erkrankungsfälle wieder herabzudrücken vermag, wird man erst im Lauf der nächsten Jahre feststellen können. Es ist fraglos, daß eine planmäßig durchgeführte Prophylaxe im Verein mit belehrenden Vorträgen über die Folgen und Gefahren der Geschlechts-

[1]) Eine ausführliche Zusammenstellung über das Verhalten dieser Erkrankungen bei der Marine für die Zeit von 1874—1924 ist noch beabsichtigt.

krankheiten diese Erkrankungen stark vermindern kann. Das gilt hauptsächlich für die gut organisierte Prophylaxe. Ein Beweis für den Wert der Prophylaxe ist das Jahr 1924. Hier wurde wieder die Zwangsprophylaxe eingeführt, d. h. jeder, der außerehelich verkehrt hatte, war verpflichtet, sich beim Anbordkommen oder bei Rückkehr vom Urlaub in die Kaserne der vorgeschriebenen Vorbeugungsmaßnahme zu unterziehen. Die Neueinführung dieser Maßnahme ist durch das Absinken der Erkrankungsziffern vollständig gerechtfertigt.

Für den Erfolg und die Zweckmäßigkeit einer sachgemäß durchgeführten Prophylaxe bieten die früheren Sanitätsberichte der Marine ein gutes Beispiel. Seit der Wende des Jahrhunderts, in der die Prophylaxe aufkam, sind die Geschlechtskrankheiten ständig gesunken und die letzten 10 Jahre vor dem Kriege auf einer ziemlich gleichmäßigen Höhe geblieben. Auf Kurve 1 ist deutlich das Sinken der Geschlechtskrankheiten nach Einführung der Prophylaxe — es handelt sich um die gesamte Marine — von 1873/74—1913/14 und dann das Gleichbleiben nachzuweisen. Für 1920 bis 1923 sieht man wieder eine starke Zunahme, die erst 1924 — dem Jahr der erneuten Einführung — einer deutlichen Abnahme weicht. Wie sehr die Höhe der Erkrankungen von einer rechtzeitigen Anwendung der Vorbeugungsmaßnahmen — Waschung mit 1prom. Sublimat, Einträufelung von 2 bis 5 Tropfen 10—20proz. Arg. prot. — abhängt, beweist Kurve 2. Auch bei anderen Marinen sieht man dasselbe Bild (vgl. The Venereal Diseases in the U. S. Navy 1923).



Kurve 2. *a* = Prophylaxe angewandt in 4062 Fällen = 100%. *b* = Versager in Proz. auf die einzelnen Zeitabschnitte berechnet. 122 Versager.

Das Anwachsen der Geschlechtskrankheiten ist wohl mit auf den durch den unglücklichen Ausgang des Krieges und die Revolution verschuldeten Niedergang der wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Lage des Reiches zurückzuführen.

Diese brachte auch eine gewisse sittliche Verwilderung mit sich, deren Folgen sich unter anderem in einem starken Anschwellen der Ziffern für Geschlechtskranke äußerten. Dieses Anwachsen läßt sich ja in der Zivilbevölkerung lange nicht so genau nachweisen wie bei Heer und Marine, die eine geschlossene Einheit bilden. Hier kann man natürlich viel genauer Zu- und Abnahme von Krankheiten aller Art verfolgen. Aber nach den Veröffentlichungen in der Literatur zu schließen, scheint doch auch bei der Zivilbevölkerung in den Jahren 1919/23 eine starke Inanspruchnahme der Beratungsstellen und Kli-

niken für Geschlechtskranke stattgefunden zu haben. Es ist wohl nicht angängig, den vermehrten Zuspruch allein auf die Propaganda zurückzuführen, die allerdings gerade auf diesem Gebiet in den Jahren nach dem Kriege sehr stark eingesetzt hat.

Bei Heer und Marine äußerte sich die sittliche Verwilderung z. T. in einer starken Lockerung der Manneszucht. Es ist einleuchtend, daß bei einem solchen Verhalten auch Verantwortlichkeit und die Scheu vor einer Geschlechtskrankheit schwinden und einer gewissen Gleichgültigkeit Platz machen. Auch das führt zum Steigen der Erkrankungszahlen. Ferner ist die Inflationszeit zweifellos an einem Teil der hohen Zahlen schuld. So wurden doch oft die Nachzahlungen, da das Sparen keinen Zweck mehr hatte, sofort in irgendwelchen „Vergnügungen" angelegt. Und es läßt sich auch an den monatlichen Berichten über den Gesundheitszustand der Marine tatsächlich nachweisen, daß die Zugangszahlen in den Monaten nach einer Nachzahlung anschwellen. Die höheren Zahlen bei der Marine als beim Heer bestanden bereits vor dem Kriege. Sie lassen sich dadurch erklären, daß der zur See fahrende Teil der Marine wesentlich mehr der Gefahr einer geschlechtlichen Ansteckung ausgesetzt ist. So sind auch stets die Zahlen für „Bord" höher gewesen als die für „Land".

Als Prüfstein der körperlichen Widerstandsfähigkeit sind wohl die sogenannten *Erkältungskrankheiten* (Tab. 5) mit am geeignetsten. Die folgende Zusammenstellung zeigt die wichtigsten Erkrankungen dieser Gruppe. Auch hier ist für die Jahre 1920/24 durchweg eine höhere Morbidität zu verzeichnen als vor dem Kriege; immerhin nähern sich die Zahlen für 1923 und 1924 den Friedenswerten bereits wieder.

Tabelle 5. *Erkältungskrankheiten.*

Jahr	1	2	3	4	5	6	7	8
	Erkrank. d. Nase u. ihrer Nebenhöhl.	Mandelentzündg., Rachen-u. Kehlkopfkatarrh	Bronchitis, Tracheitis	Pneumonie	Pleuritis ohne Tbc.	Magendarmkatarrh	Akuter Muskel-	Akuter Gelenk-
							Rheumatismus	
1908/1909 .	2,77	65,90	39,16	2,36	2,78	6,46	6,30	3,21
1909/1910 .	3,42	47,77	34,16	2.11	2,72	8,63	7,85	4,32
1910/1911 .	3,01	60,08	38,37	2,60	2,82	10,01	7,69	5,07
1911/1912 .	2,75	60,57	33,57	2,62	2,58	7,53	7,39	5,03
1912/1913 .	3,36	50,55	33,56	2,93	2,73	8,76	5,06	3,82
1913/1914 .	3,48	50,96	31,26	2,70	2,57	7,81	5,56	3,95
1920	4,13	50,17	24,90	0,84	4,71	9,35	7,16	1,68
1921	7,92	86,28	49,57	2,02	5,97	24,05	15,98	2,25
1922	6,43	83,54	62,14	2,61	3,95	28,25	12,42	3,39
1923	7,85	50,90	34,43	2,26	2,10	18,55	7,85	3,11
1924	4,79	39,23	16,94	1,69	1,82	17,76	5,38	2,09

Auch *Krankheiten im Gebiet einzelner Nervenbahnen* (Tab. 6, Nr. 2), die wohl meist mit auf Erkältung zurückgeführt werden können, sind stärker als früher vertreten.

Geisteskrankheiten (Tab. 6) haben gleichfalls eine starke Zunahme erfahren. Diese Zunahme ist jedoch nur scheinbar, denn es müssen jetzt vielmehr Leute als früher entlassen werden, da sie geistig den wesentlich höheren Anforderungen des Dienstes nicht mehr gewachsen sind. Die Zunahme der Zahlen für *Neurasthenie* ist zum größten Teil auf die im Kriege außerordentliche Beanspruchung und die Folgen des Zusammenbruches zurückzuführen. Die Ziffern für *luetische Gehirnerkrankungen* (Lues cerebri, Paralyse und Tabes) zeigen keine Besonderheiten. Die hohe Zahl für 1920 läßt sich aus dem Verbleiben älterer Mannschaften erklären. Diese wurden im Laufe des Jahres 1921 meist entlassen.

Tabelle 6.
Geistes- und Nervenkrankheiten.

Jahr	1	2	3	4
	Psychopath. Konstitution	Neuritis Neuralgie	Neurasthenie	Luetische Gehirnerkrank.
1908/1909	0,81	2,05	3,41	0,18
1909/1910	1,87	2,67	3,11	0,09
1910/1911	1,82	2,44	3,44	0,14
1911/1912	1,56	2,49	2,90	0,15
1912/1913	1,70	1,98	2,59	0,15
1913/1914	1,53	2,53	2,12	0,11
1920	0,90	2,51	2,71	0,45
1921	3,43	4,48	8,37	0,093
1922	7,06	3,96	7,84	—
1923	5,58	4,23	5,46	0,14
1924	5,44	4,32	5,65	0,20

Tabelle 7. *Krankheiten der Kreislauforgane.*

Jahr	1
	Herzneurose
1908/1909	5,08
1909/1910	4,31
1910/1911	6,00
1911/1912	3,79
1912/1913	5,31
1913/1914	2,06
1920	0,97
1921	5,53
1922	8,33
1923	5,58
1924	5,17

Auch die nervösen Erkrankungen der *Kreislauforgane* (Tab. 7) — meist Herzneurosen leichter Art —, die wie auch schon in Vorkriegszeiten zum größten Teil durch Mißbrauch von Nicotin ausgelöst werden, sind auf der anderen Seite wohl sicher mit eine Folge des Krieges.

Von Krankheiten der *Verdauungsorgane* (Tab. 8) sind nur Erkrankungen des Wurmfortsatzes und der Leber angeführt. Über die Appendicitis läßt sich sagen, daß es den Anschein hat, als ob sie auch gehäuft auftreten kann. So sah z. B. der Oberarzt eines Marineteils 16 Fälle von Appendicitis innerhalb von 9 Tagen. Alle wiesen deutliche Entzündungserscheinungen auf. Als Ursache dieser Massenerkrankung wurde eine Grippe angenommen. Die Fälle gingen zunächst als Grippe zu, erst bei näherer Untersuchung zeigte es sich, daß es sich anscheinend um eine durch Grippe ausgelöste Appendicitis handelte.

Tabelle 8. *Krankheiten der Verdauungsorgane.*

Jahr	1 Blinddarm-entzündung	2 Katarrh. Gelbsucht	3 Salvarsan-Gelbsucht	4 Akute Leber-atrophie	5 Lebercirrhose
1908/1909	8,31	1,78	—	—	0,02
1909/1910	8,50	2,06	—	0,02	0,02
1910/1911	6,43	1,86	—	—	—
1911/1912	5,93	1,64	—	—	—
1912/1913	7,20	1,47	—	0,02	—
1913/1914	7,81	1,20	0,06	—	0,02
1920	3,93	9,37	1,73	0,064	—
1921	7,69	14,86	4,86	—	—
1922	9,53	16,74	3,73	—	—
1923	8,84	16,61	8,84	0,07	0,07
1924	11,82	11,88	7,89	0,13	—

Sehr auffällig ist das dauernde Steigen der Gelbsucht (Tab. 8, Nr. 2). Es handelt sich hier nur um die sogenannte katarrhalische Form des Ikterus, die allerdings in $^1/_3$ der Fälle eine Lues mit Salvarsanbehandlung aufwies, auch Fälle mit Salvarsanbehandlung aus anderen Gründen (Ulcus molle, Pyelitis) zeigten die katarrhalische Form des Ikterus. Im ganzen wurden vom 1. 4.1919 bis 31. 12. 1924 1642 Erkrankungen an Ikterus gezählt, d. h. beinah soviel Fälle wie die Marine in der Heimat an Land und Bord von 1874—1914 zusammengenommen gehabt hat. Die Todesfälle an Leberatrophie, die früher nur selten zur Beobachtung kamen, haben gleichfalls zugenommen. Nach dem gehäuften Erscheinen der Gelbsucht zu urteilen, über das auch in anderen Ländern berichtet wird, handelt es sich *anscheinend* um eine *ansteckende Krankheit*. Denn sie hat — wie früher die Grippe — pandemischen Charakter angenommen. Mangelhafte Ernährung kommt als auslösende Ursache offenbar nicht in Betracht, weil die Gelbsucht 1. nach der Zeit des größten Nahrungsmittelmangels in Erscheinung trat und weil sie 2. auch in Ländern, z. B. den Vereinigten Staaten, sich stärker bemerkbar machte, die doch in keiner Weise unter Mangel zu leiden hatten. — *Lebercirrhose infolge übermäßigen Alkoholgenusses* wurde nicht beobachtet.

Über Erkrankungen der *Nieren* (Tab. 9) und über *bösartige Geschwülste* (Tab. 10) ist nichts besonderes zu bemerken.

Panaritien, Zellgewebsentzündungen und *Furunkel* (Tab. 11) sind in den Nachkriegszeiten häufiger geworden. Auch hier liegt wahrscheinlich eine Schwächung der Abwehrkräfte der Haut gegen eindringende Bakterien vor. Denn die Bedingungen, unter denen die Leute an Bord und an Land leben und ihren Dienst machen, haben sich gegen früher nicht wesentlich verändert. Auf einen Mangel an Reinlichkeit ist das Ansteigen dieser Erkrankungen gleichfalls nicht zurückzuführen.

Tabelle 9. *Erkrank. der Nieren.*

Jahr	1 Akute u. chron. Nephritis
1908/1909 .	1,11
1909/1910 .	1,03
1910/1911 .	1,40
1911/1912 .	1,20
1912/1913 .	1,50
1913/1914 .	1,05
1920	1,61
1921	1,64
1922	1,48
1923	0,78
1924	0,54

Tabelle 10. *Bösartige Geschwülste.*

Jahr	1 Tbc.
1908/1909 .	0,13
1909/1910 .	0,13
1910/1911 .	0,10
1911/1912 .	0,13
1912/1913 .	0,10
1913/1914 .	0,17
1920	0,45
1921	0,22
1922	0,28
1923	—
1924	0,13

Tabelle 11. *Erkrankungen der Haut.*

Jahr	1 Furunkel	2 Zellgewebsentzündung, Panaritium
1908/1909 .	17,75	27,51
1909/1910 .	20,71	22,46
1910/1911 .	20,75	26,53
1911/1912 .	21,00	23,05
1912/1913 .	19,24	19,05
1913/1914 .	22,09	21,92
1920	29,68	24,84
1921	54,16	46,54
1922	44,35	25,42
1923	28,78	17,67
1924	19,68	18,50

Daß die Verhältnisse für die Leute tatsächlich gleich geblieben sind, erkennt man am besten aus der folgenden Tabelle, in der die „*äußeren Einwirkungen*“ (Tab. 12) aufgeführt sind, d. h. Verletzungen, Verstauchungen, Verrenkungen und Knochenbrüche. Man muß diese Gruppe zusammenfassen und die Gesamtsummen vergleichen, weil 1922/23 das Schema der Berichterstattung umgeändert worden ist, so daß zum Vergleich nur die Zahlen der Gesamtsummen zu verwenden sind.

Tabelle 12. *Äußere Einwirkungen.*

Jahr	1 Verletzungen	2 Verrenkung, Verstauchg.	3 Knochenbruch	4 Verbrennung	5 Insgesamt
1908/1909 .	21,90	27,93	8,69	3,92	62,64
1909/1910 .	40,75	22,23	9,35	3,07	75,40
1910/1911 .	40,17	25,09	9,07	4,06	78,39
1911/1912 .	37,67	21,51	9,88	3,65	72,71
1912/1913 .	31,15	20,66	8,76	2,91	63,48
1913/1914 .	33,79	23,70	8,91	2,38	68,78
1920	25,27	15,14	3,81	5,23	42,22
1921	32,55	35,08	6,27	8,13	73,90
1922	57,20	26,12	3,98	4,87	92,17
1923	50,12	8,55	2,33	1,56	62,56
1924	54,09	7,70	1,01	2,23	65,03

Tabelle 13. *Vergiftung.*

Jahr	1 durch Nahrungsmittel
1908/1909 .	—
1909/1910 .	—
1910/1911 .	2,06
1911/1912 .	1,77
1912/1913 .	0,02
1913/1914 .	0,50
1920	—
1921	6,80
1922	1,48
1923	24,89
1924	0,13

Bemerkenswert sind noch die Zahlen für *Nahrungsmittelvergiftungen* (Tab. 13). Hier handelt es sich einmal um eine Sauerkraut- (?), zweimal

um eine Wurst- (Bakt. enter. Gärtner) und einmal um eine Kartoffelsalatvergiftung (Solanin oder Proteus). Alle Vergiftungen verliefen rasch und leicht, Todesfälle ereigneten sich nicht.

Zusammenfassung.

Der Gesundheitszustand in der Marine hat sich zunächst gegen die Vorkriegszeiten verschlechtert, um erst im letzten Jahre — 1924 — wieder die Vorkriegswerte zu erreichen. Die während des Krieges durch den Feindbund verhängte Hungerblockade hat am Niedergang der Gesundheitsverhältnisse des deutschen Volkes mit Schuld. Diese Verschlechterung ist durch den unglücklichen Ausgang des Krieges und die sich daran anschließenden verheerenden wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Folgen verursacht worden. Dank der guten Organisation des Gesundheitsdienstes sind ansteckende Krankheiten mit Ausnahme der Grippe nicht in größerem Umfange aufgetreten. Tuberkulose und Geschlechtskrankheiten weisen — wie auch im ganzen Volk — einen 2—3mal höheren Stand als in den letzten Vorkriegsjahren auf; auch die Erkältungskrankheiten sind häufiger geworden. Auffällig ist das ständige Steigen der Gelbsucht, das die Vermutung nahelegt, die Gelbsucht sei eine ansteckende Krankheit. Das Jahr 1923 und noch mehr das Jahr 1924 zeigen bereits in ihren Morbiditätsziffern einen erfreulichen Schritt zur Besserung; es ist nicht zu verkennen, daß der wirtschaftliche Aufstieg mit den gesundheitlichen Fortschritten Hand in Hand geht und eng mit ihnen verknüpft ist. Das zeigen deutlich die Krankheitsverhältnisse in der Marine.

Literaturverzeichnis.

Marinesanitätsberichte 1908/1909—1913/1914, 1920, 1921. — *Ruge*, Ein Beitrag zur Gelbsuchtsfrage. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 684. 1925. — *Ruge*, Ein Beitrag zur Gelbsuchtsfrage. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **149**, 213. 1925. — *Ruge*, Eine Wurstvergiftung mit zum Teil botulinusähnlichen Erscheinungen durch Bakt. ent. Gärtner. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., **89**, 143. 1921. — *Ruge*, Eine Sauerkrautvergiftung? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., im Druck. 1925. — The Venereal Diseases in the U. S. Navy. 1923. Journ. of soc. hyg. **11**, Nr. 3, S. 139. 1925. — *Ruge*, Einige Bemerkungen zur Ätiologie der Appendicitis. Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 40, S. 1915. 1925. — *Bitter*, Das Vorkommen von Malaria quartana in Norddeutschland. Dtsch. med Wochenschr. **50**, Nr. 26. 1924.

(Aus der hygienischen Anstalt der Universität Basel. — Vorsteher: Prof. *R. Doerr.*)

Versuche über Herpesinfektion und Herpesimmunität beim Meerschweinchen.

Von
G. Rose und B. Walthard.

Mit 5 Textabbildungen.

In der experimentellen Erforschung des Herpesproblems haben die Versuche am Meerschweinchen lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle gespielt, obwohl die Empfänglichkeit der Spezies für die Herpesinfektion bekannt war. Erst die Versuche von *Gildemeister* und *Herzberg* haben die Aufmerksamkeit erneut auf dieses Versuchstier gelenkt und waren auch für uns Veranlassung, frühere Versuche nachzuprüfen. Die Ergebnisse der bis zu einem gewissen Abschnitt geförderten Untersuchungen sollen hier in Ergänzung zweier kurzer Mitteilungen[1]) über diese Fragen im Zusammenhang mitgeteilt werden.

I. Die corneale Infektion.

Doerr und *Vöchting* haben als erste die Möglichkeit der herpetischen Infektion der *Meerschweinchencornea* beschrieben. Ihre Angaben sind seither von verschiedenster Seite bestätigt worden. Dem allgemein geschilderten Bilde ist nur wenig beizufügen. Bei der Beobachtung unserer Tiere hatten wir den Eindruck, daß das Urteil über den als mild betonten Charakter der Erkrankung durch einen nicht immer berücksichtigten subjektiven Faktor auf seiten des Beobachters beeinflußt sei. Das Auge des Meerschweinchens ist bedeutend kleiner als das des Kaninchens, an dessen Betrachtung der Herpesexperimentator gewöhnt ist, und die krankhaften Vorgänge, die sich an diesem kleinen Gegenstand abspielen, wirken vermöge ihrer geringen räumlichen Ausdehnung unbedeutender. Die *dichte Trübung* der gesamten Hornhaut nach Beendigung des akuten Bläschenstadiums ist ein Symptom, das wir, im Gegensatz zu seinem selteneren Vorkommen beim Kaninchen, fast regelmäßig sahen. Die Sekretion des Auges erscheint geringer und nicht so eitrig wie beim Kaninchen. Die Lider verkleben

[1]) Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 18. 1925. Frankfurter Tagung der deutschen mikrobiologischen Vereinigung 1925.

gleichwohl, sie sind geschwollen, und Sekundärbläschen können auf der Außenhaut, besonders des Oberlides und in den Lidwinkeln aufschießen. *Schneller als beim Kaninchen* — das sahen auch wir — *geht die Heilung vor sich*. Außer den Tieren, die 8 Tage nach der Infektion eine völlig geheilte Cornea zeigen, finden sich recht oft andere, bei denen die Rückbildung der Veränderungen auf der Hornhaut 2—3 Wochen in Anspruch nimmt. Doch auch hier tritt eine *Restitutio ad integrum* ein. Es unterscheidet sich also der Ablauf der herpetischen Keratitis des Meerschweinchens von der des Kaninchens nicht so sehr in dem Grade der akuten Erkrankung als in der größeren Heil- und Abwehrkraft der Meerschweinchencornea, die die Entzündung auch in ganz schweren Fällen ohne dauernden Schaden überstehen kann.

Allgemeinsymptome nach cornealer Infektion konnten wir weder bei 10 Tieren, die mit zwei von den Sohlen aus stark spontanneurotropen Herpesstämmen corneal infiziert wurden, noch bei den übrigen in gleicher Weise behandelten Meerschweinchen beobachten.

Die einzige Ausnahme bildet *Mes.*[1]) *S. 26.* Am 27. IV. 1925 mit Herpesstamm Tobler beidseits corneal infiziert, zeigt eine typische und starke Reaktion. Beidseits stark vascularisierter Pannus. Am 4. V. tritt heftiger Speichelfluß auf, der erst nach 48 Stunden aufhört. Der Augenbefund ist vom 15. V. ab wieder normal. Das Tier überlebt die Herpesinfektion, stirbt aber am 11. VII. interkurrent an einer eitrigen Pleuritis.

Zusammengefaßt ergeben unsere Beobachtungen, daß nach cornealer Infektion mit Herpesvirus eine typische Keratoconjunctivitis auftritt, die zum Unterschiede von der beim Kaninchen durchschnittlich rascher verläuft und auch in schweren Fällen völlig ausheilt.

II. Die cerebrale Infektion.

Die *zweite*, seit Jahren bekannte Infektionsmöglichkeit für das Meerschweinchen ist die *subdurale Injektion.* Wir hatten diese Angabe aus dem Schrifttum übernommen. Wir wurden aber durch den Ausfall eigener Versuche belehrt, daß diese Möglichkeit nur mit gewissen Einschränkungen besteht. Zwar haben auch wir mit bestimmten Herpesstämmen durch subdurale Injektion eine tödliche Encephalitis mit Sicherheit auslösen können. Aber ebenso unzweifelhaft konnten wir uns davon überzeugen, daß das Meerschweinchen subdurale Injektionen mit Herpesvirus zu überstehen vermag, denen Kaninchen erliegen.

Ein Beispiel: Mes. S. 43 erhält subdural einige Tropfen eines Gemisches der Herpesvira, Sektion 316, und Meier Karl. Übersteht den Eingriff (in Narkose) reaktionslos; nach 24 Stunden Lähmung aller 4 Extremitäten, nach 2- und 3mal 24 Stunden Stat. id., nach 4mal 24 Stunden hat sich das Tier erholt und überlebt dauernd.

[1]) *Mes.* = Meerschweinchen. *Kan.* = Kaninchen.

Kan. X. 44 erhält subdural einige Tropfen des gleichen Gemisches, nach 6 Tagen starker Speichelfluß, charakteristische Männchen, nach 7 Tagen Tod unter den typischen Erscheinungen der Herpesencephalitis.

Aus solchen Beobachtungen ergibt sich versuchstechnisch die Notwendigkeit, vor der Anstellung subduraler Immunitätsprüfungen und ähnlicher Versuche bei Meerschweinchen die hinreichende Virulenz der zu verwendenden Herpesstämme festzustellen. Auf die in Kaninchenversuchen festgestellten Eigenschaften eines Herpesvirus kann man sich nicht verlassen. Welche Widerstandsfähigkeit das Meerschweinchengehirn besitzt, zeigt noch eindrücklicher der folgende Versuch.

Um den biologischen Nachweis des Virus im Rückenmark von Meerschweinchen zu erbringen, die an einer plantogenen Herpesmyelitis erkranken, wurde das *Mes. S. 62* am 6. Tage nach der Infektion der Sohle, dem 1. Tage des Auftretens eindeutiger Lähmungserscheinungen getötet. Das Lumbalmark wurde steril entnommen, emulgiert und verimpft: auf das *Kan. X. 73* subdural und beidseits corneal, auf das *Mes. S. 67* metatarsal und corneal, auf das *Mes. S.* 66 subdural und metatarsal.

Das *Kaninchen* erkrankte an einer typischen Kerato-conjunctivitis und stirbt am 5. Tage unter den Erscheinungen einer Herpes-Encephalitis.

Mes. S. 67 erkrankt ebenfalls an einer typischen Kerato-conjunctivitis; an den Sohlen bilden sich typische Eiterblasen, am 7. Tage folgt schlaffe Lähmung beider Hinterbeine, am 8. Tage Blasen-Mastdarmlähmung. Am 22. Tage, nach vorheriger Wiederherstellung der Blasen- und Mastdarmfunktionen Wiederkehr der aktiven Bewegung der Hinterbeine. Das Tier überlebt dauernd.

Uns interessiert in diesem Zusammenhang vor allem *Mes. S. 66*, das mit diesem unzweifelhaft virulenten Material subdural und metatarsal geimpft war. Das Tier erkrankte am 7. Tag an einer schlaffen Lähmung beider Hinterbeine, am 8. Tage an Blasen-Mastdarmlähmung, die 5 Tage später zurückgeht; die Lähmung der Hinterbeine ist von dauerndem Bestand. Daß die Lähmung bei diesem Tiere auf die Sohlenimpfung zurückzuführen ist, lehrt der Vergleich mit *Mes. S. 67*, sowie die histologische Untersuchung. Das Tier ist also trotz einer direkten cerebralen Impfung und einer histologisch nachweisbaren, von der Sohle ausgehenden Infektion seines Rückenmarkes am Leben geblieben. Eindrucksvoller läßt sich die *außerordentliche Abwehr- und Begrenzungsfähigkeit* des zentralen Nervengewebes des Meerschweinchens gegenüber dem Herpesvirus kaum zeigen. Gewiß sind uns aus den Versuchen am Kaninchen Herpesstämme bekannt, die bei subduraler Impfung keine tödliche Encephalitis hervorriefen (*Blanc* und *Caminopetros*, *Nicolau* und *Poincloux*). Es handelt sich dabei aber um solche, die auch bei peripherer Impfung keine Erkrankung des Zentralnervensystems, ja nicht einmal seine Immunisierung bewirkten. Die Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems des Meerschweinchens besteht aber vielfach auch dann, wenn für Kaninchen hochvirulentes und für das Meerschweinchen spontanneurotropes Virus cerebral verimpft wird. Schließlich geht

diese vermehrte Resistenz auch aus der Beobachtung hervor, daß bisher *nie* über eine tödliche Encephalitis nach cornealer Impfung des Meerschweinchens berichtet wurde. Wir sind überzeugt, daß weitere Untersuchungen schließlich auch dieses Ereignis herbeiführen werden und nur in der Schwierigkeit, es zu erzeugen, nicht in der jetzt scheinbar vorhandenen Unmöglichkeit sehen wir den Beweis der großen Resistenz.

Histologische Untersuchungen wären auch hier sehr zu wünschen, da wir in Analogie zur plantogenen Myelitis mit einer keratogenen, wenn auch abgegrenzten Encephalitis rechnen müssen. Durch die Begrenzung des Prozesses auf die Umgebung der Eintrittspforte des Virus in das Gehirn wäre im Gegensatz zum Kaninchen, bei dem sich die Entzündung diffuser ausbreitet, die Möglichkeit gegeben, die gehirntopographische Lokalisation der Encephalitis zu studieren.

Wir fanden, daß sich die Meerschweinchen-Encephalitis durch subdurale Injektion zwar erzeugen läßt, jedoch nicht mit der Regelmäßigkeit, wie es beim Kaninchen möglich ist. Die Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems des Meerschweinchens gegen die Herpesinfektion ist sehr groß. Das geht auch daraus hervor, daß eine tödliche Encephalitis nach cornealer Impfung bis jetzt noch nicht beobachtet wurde.

III. Die cutane Infektion.

a) Die Infektion der behaarten Körperhaut.

Die behaarte Körperhaut des Meerschweinchens galt als unempfänglich für die Herpesinfektion. Erst nach vorangegangener Schädigung (Teerung) gelang es bisher, eindeutige Veränderungen mit Herpesvirus auf ihr zu bewirken. Wir erzielten den gleichen Infektionserfolg ohne diesen Kunstgriff, wenn wir das Virus, statt durch Scarification, durch *intracutane Injektion verimpften.* Es empfiehlt sich, für derartige Versuche pigmentarme Hautbezirke zu wählen. Es konnten mit dieser Technik alle 8 geprüften Herpesstämme (5 Cutanherpesstämme, 3 herpetiforme Encephalitisstämme) auf der Haut zum Haften gebracht werden.

Die Erkrankung der behaarten Haut sahen wir in *drei Formen.*

1. Es kann sich ein derbes *entzündliches Infiltrat* entwickeln. Ein geröteter Hof erstreckt sich auch in den nicht infiltrierten Bezirk Die Mitte des Infiltrates wird nach einigen Tagen nekrotisch, es bildet sich ein festhaftender Schorf, unter dem sich ein Granulationsgewebe findet. Schließlich heilt der Defekt aus, das Infiltrat geht zurück, und es bleibt im Bezirk der früheren Entzündung eine haarlose Stelle, an der der Ort der Erkrankung oft noch nach 2 Monaten zu erkennen ist. Schließlich erhält auch diese Stelle wieder das alte Haarkleid.

2. An Stelle des Infiltrates sieht man oft schon nach 24 Stunden *eine eitrige Blase*, die im weiteren Verlauf an Ausdehnung zunimmt; gewöhnlich kreisförmig, aber auch unregelmäßig begrenzt, sendet sie

gelegentlich Ausläufer in die Umgebung, wahrscheinlich Sekundärblasen, die schon bei der Entstehung mit der Mutterblase konfluieren. Das Bild dieser Blasen ist durchaus typisch. Die größte Blase, die wir sahen, bedeckte etwa 1 qcm Fläche; meist bleiben sie in der Größe darunter. Ein Durchmesser von 5—6 mm dürfte etwa das Mittel des Beobachteten sein. Die Blase ist von einem entzündlichen Hof von 3—6 mm Breite umgeben, nach einigen Tagen trocknet sie ein, es bildet sich ein Schorf, und der weitere Verlauf der Heilung gleicht dem unter 1 beschriebenen. Die Haarlosigkeit, die nach der Heilung die erkrankte Stelle bezeichnet, erstreckt sich nicht nur auf den Bezirk der früheren Blase oder des Infiltrats, sondern auch auf den entzündlichen Hof.

3. Die 3. Verlaufsform entspricht dem von *Goodpasture* und *Teague* beschriebenen, von *Doerr* und *Friedli* bestätigten *Herpes zosteriformis* der geteerten Haut. 4—8 Tage nach der Infektion treten dorsal und ventral von der infizierten Hautstelle Sekundärbläschen auf, gelegentlich in zwei Schüben. Es sind Pusteln von 2—4 mm Durchmesser mit gerötetem Hof, die nach 2 Tagen Bestand eintrocknen, verschorfen und rasch abheilen.

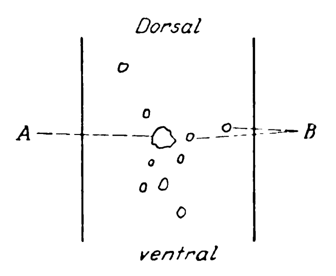


Abb. 1. Schematische Darstellung der cutanenHerpeseruption bei *Mes.S.12.* Am 24. III. 1925 intracutan in der linken Flanke und an beiden Sohlen mit Virus Tobler infiziert. *A:* Primäre Blase an der Infektionsstelle. Nicht bezeichnete Kreise: Verteilung des 1. Schubes von Sekundärbläschen, 6 Tage nach der Infektion. *B:* 2. Schub, 8 Tage nach der Infektion. Natürliche Größe. Die Beschränkung auf das Gebiet eines Intercostalsegmentes erscheint zweifelhaft.

Die haarlosen Stellen sind im allgemeinen glatt und haben die Farbe der Umgebung. Gelegentlich schilfern sie längere Zeit, und hin und wieder findet in ihrem Gebiet eine Pigmentanreicherung statt. Vereinzelt ist das Gebiet stärker vascularisiert. Die *Zeitdauer* von der Infektion bis zur Bildung der haarlosen Narbe beträgt durchschnittlich 19 Tage, bei beobachteten individuellen Schwankungen zwischen 13 und 25 Tagen. Die Art der Hautreaktion — ob Infiltrat oder Eiterblase — hängt z. T. von der Injektionstechnik ab; wenn die Injektion nicht genau intracutan ausgeführt wird, kommt es eher zum Infiltrat als zur Blasenbildung. Doch hatten wir den Eindruck, daß die Reaktionsform ähnlich, wie *Levaditi* es beim Kaninchen beschrieb, auch eine Eigentümlichkeit des Stammes sei. Mit den beiden herpetiformen Encephalitisstämmen, Hogander und Basel I, und dem Cutanherpesstamm Meier Karl bekamen wir nur Infiltrate, während die Cutanstämme Tobler, Mislap, Stacher, Y und der Encephalitisstamm Basel III bei richtiger Injektion Blasen hervorriefen. Dabei ist bemerkenswert, daß die Infiltratstämme Meier Karl und Hogander bei der Ver-

impfung in die Sohlenhaut keine makroskopischen Veränderungen verursachten.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Infektion der behaarten Haut des Meerschweinchens möglich ist, sobald man intracutan injiziert. Die erfolgreiche Infektion läßt verschiedene Reaktionsformen erkennen, typische Herpesbläschen, die zuweilen in Schüben auftreten und hier und da zosteriforme Anordnung zeigen, ferner atypische Infiltrate, deren Zentrum meist der Nekrose anheimfällt.

b) Die Infektion der Sohlenhaut.

Über das klinische Bild der Herpeserkrankung der *unbehaarten Sohlenhaut* liegen bereits die Beschreibungen von *Grüter*, von *Gildemeister* und *Herzberg* und von *Rose* vor, so daß wir uns kurz fassen können. Wir möchten nur betonen, daß die Empfänglichkeit der Sohlenhaut für die Herpesinfektion keine besondere Eigenschaft dieser Hautstelle ist, sondern daß nur der Ablauf der Erkrankung Besonderheiten zeigt, die durch die topographischen Verhältnisse und die Eigenart des Gewebes bedingt sind. Außer den genannten 8 Stämmen haben wir auf der Sohlenhaut noch 4 weitere untersucht, die Cutanherpesstämme Harter, Sieber, Sektion 316, und Gutzwiller. Von diesen 12 Stämmen blieben bei wiederholter Impfung auf der Sohlenhaut nur 2 wirkungslos, obwohl sie auf der behaarten Haut Infiltrate erzeugten. Einzelne Versager, für die wir eine Erklärung weder in der Injektionstechnik noch in der Beschaffenheit der Tiere finden konnten, hatten wir bei allen Stämmen, ein Umstand, der den Wert des Sohlenversuchs leider beeinträchtigt und es unmöglich macht, ihn an die Stelle des zuverlässigeren *Grüter*schen Cornealversuchs am Kaninchen zu setzen, vor dem er den Vorzug der Billigkeit haben würde. Durch Alter oder Gewicht der Tiere bedingte Unterschiede der Empfänglichkeit für die Sohleninfektion konnten wir im Gegensatz zu *Gildemeister* und *Herzberg* nicht beobachten. An Stelle allgemeiner Prozentsätze sämtlicher Versuche sei über den Ausfall der Sohlenimpfungen mit demjenigen Virus berichtet, dessen wir uns wegen seiner besonderen Zuverlässigkeit im Gegensatz zu anderen Stämmen am meisten bedienten. Von 41 Tieren, die ein- oder beidseitig mit diesem Virus geimpft wurden und lange genug im Versuch blieben, um ein Urteil über den Ausfall der Sohlenreaktion zu gestatten, zeigten 37 die Entwicklung von typischen Eiterblasen (hier sind auch die Tiere als vollwertig gerechnet, bei denen bei doppelseitiger Infektion nur eine Sohle reagierte). 3 Tiere zeigten nur eine Stichkanalreaktion, d. h. der Stichkanal an der Sohlenhaut, der nach Injektion blanden Materials sehr schnell verschwindet, blieb lange sichtbar, ohne besondere Entzündungs- oder Eiterungserscheinungen zu zeigen. Diese Reaktion kann nicht mit Sicherheit als Ausdruck einer

spezifischen Erkrankung gedeutet werden; daß sie es bisweilen ist, geht daraus hervor, daß sich an solche Reaktionen sekundäre Myelitiden anschließen können. Bei einem Tier blieb jede Reaktion aus. Es sind das doch immerhin 10 Prozent zweifelhafter Reaktionen und sicherer Versager. Dies wohl gemerkt bei unserem besten Stamm. Es empfiehlt sich auch hier der besseren Beobachtung wegen, Tiere mit pigmentarmen Sohlen zu nehmen und solche mit schwarzen Sohlen gänzlich auszuschließen. *Der positive Ausfall* der Sohleninfektion besteht in der Bildung von Eiterblasen, die von dem intracutanen Stichkanal bzw. der Quaddel ausgehen, konfluieren können und mitunter die ganze Sohle und noch benachbarte behaarte Haut unterminieren; oft schießen zwischen dem 4. und 10. Tag Sekundärbläschen auf der Sohlenhaut in wechselnd großer Zahl auf. Neben dieser Blasenbildung kann es zu einer diffusen Entzündung unter starker Beteiligung des Unterhautgewebes kommen, so daß die ganze Sohle unförmig schwillt. Solche Reaktionen beobachtet man auch nach Fehlinjektionen (subcutan statt intracutan) bei Ausbleiben der Bildung einer Eiterblase. Auch bei richtiger Injektion kann es zu solchen atypischen Reaktionen kommen, wenn man einen für das Meerschweinchen wenig pathogenen Stamm verwendet. Schließlich trocknet die Blase ein. Die Eintrocknung und Verschorfung kann schon zentral beginnen, während am Rand der Prozeß in neuen Schüben fortschreitet. Der Schorf wird abgestoßen, dabei können sich auch nicht vereiterte Hautpartien erneuern. Es kommt meist zu einer völligen Wiederherstellung, seltener zur Bildung bindegewebiger Narben. Im wesentlichen sind diese Befunde eine Bestätigung der Angaben von *Gildemeister* und *Herzberg*. Die durchschnittliche *Krankheitsdauer* bis zur Abstoßung der Schorfe betrug in unseren Versuchen 22 Tage. Sekundärinfektionen sind nach unseren Erfahrungen sehr selten. Man kann an den Fußgliedern noch weitere Prozesse im Verlauf der Infektion beobachten, die wir aber als sekundäre Folgen der Erkrankung des Nervensystems betrachten und daher auch dort besprechen wollen.

Auch auf die Sohle des Meerschweinchens läßt sich das Herpesvirus erfolgreich übertragen, doch keineswegs so sicher wie auf die Cornea des Kaninchens. Die makroskopische Reaktion bleibt selbst bei ganz virulenten Herpesstämmen in etwa 10 Prozent der Fälle negativ oder doch zweifelhaft.

IV. Die Myelitis herpetica.

a) *Die Symptomatologie der Myelitis herpetica.*

1. Art der Lähmungen.

Nach der Sohleninfektion des Meerschweinchens hat *Rose Gangstörungen* und *Lähmungserscheinungen* beobachtet, die er als Symptome einer *Myelitis* deutete. Die Beobachtungen wurden bestätigt, über ihre Deutung entstanden Meinungsverschiedenheiten, die sich aber auf der

Frankfurter Tagung 1925 zugunsten der Annahme einer Myelitis ausglichen. Am auffälligsten, am besten kontrollierbar und daher auch am meisten beachtet, sind die *motorischen* Störungen[1]). Führt man die Sohleninfektion an den Hinterpfoten aus, so können 5—11 Tage später *Bewegungsstörungen* auftreten. Nur einmal wurde der Beginn der Störungen 15 Tage nach der Infektion beobachtet. Die Tiere sind zunächst ungeschickt im Gebrauch des infizierten Beines. Hebt man sie in diesem Stadium hoch und setzt sie wieder auf den Boden, so fallen sie mit der Krupp auf die Seite, weil es ihnen nicht gleich gelingt, festen Fuß zu fassen. Diese Unsicherheit wird auch deutlich, wenn man die Tiere größere Strecken laufen läßt; man erkennt dann an einzelnen falschen Tritten schon frühzeitig die Tiere, bei denen es zu schwereren Störungen kommen wird. Ob an diesen Früherscheinungen Sensibilitätsstörungen beteiligt sind, vermögen wir nicht zu sagen.



Abb. 2. *Mes. S. 12* **beiderseits metatarsal durch Skarifikation, auf der linken Flanke intracutan mit Herpesvirus geimpft. 7 Tage nach der Infektion. Paraplegia posterior. Auf der geschorenen Flanke Schorfkrusten von sekundären Herpesefflorescenzen.**

Rasch geht die Unsicherheit des Ganges in eine *schlaffe Lähmung* über. Die gelähmten Glieder werden in flach gestrecktem Zustand nachgeschleppt. Passive Bewegungsversuche finden in diesem Stadium keinen Widerstand. Die Stellung der beidseitig gelähmten Tiere wurde von *Rose* mit einem an der Wasseroberfläche ruhenden Frosch verglichen. Den Stützpunkt des Hinterkörpers bilden in diesen Fällen die Bauchdecken. Dies Bild der kompletten schlaffen Lähmung ist nicht immer rein. Man beobachtet einzelne Fälle, in denen die Oberschenkel nicht nach außen gedreht werden, sondern in ihrer normalen Einstellung zur Sagittalebene verharren, so daß der Hinterkörper auf den Knien wie auf zwei starren Hebeln ruht. In einem Fall sahen wir dabei noch eine spastische Beugung der Unterschenkel, die infolgedessen ebenso wie der Fuß den Boden nicht berührten. Die Möglichkeit zur aktiven Bewegung der Oberschenkel ist aber nicht erhalten. Auffallend ist die Schnelligkeit, mit der es zu einer *Abmagerung*, zu einer Volumabnahme der Oberschenkel kommt.

Mitunter gleichzeitig, oft auch 1—2 Tage nach dem Auftreten der Beinlähmung *versagt* der *willkürliche Blasen-Mastdarmschluß*. Harn und Kot gehen dauernd ab und beschmutzen das Fell des Hinterkörpers,

[1]) Einzelprotokolle bei den histologischen Befunden **auf S. 657—663.**

auf dem sich dicke Krusten bilden. In den beschmutzten Partien fallen die Haare aus.

Bei weitem nicht alle Tiere zeigen das hier geschilderte Bild in voller Entfaltung. Der Prozeß kann in jedem Stadium zum Stillstand kommen, man sieht daher von der leichten Gangstörung bis zur vollständigen Lähmung der hinteren Extremitäten sowie der Blasen- und Mastdarmschließmuskulatur alle Übergänge.

Während das Auftreten von *motorischen Störungen* überhaupt bis zu einem gewissen Grad von dem zur Infektion benutzten Virus abhängig ist — bei dem einen bekommt man häufiger, bei dem anderen seltener, bei dem dritten nie Erscheinungen zu Gesicht — wechselt die Schwere und Dauer der Ausfallserscheinungen auch bei dem gleichen Stamm in derselben Versuchsreihe außerordentlich und scheint stark von der Beschaffenheit der einzelnen Tiere abzuhängen.

Das Vorhandensein von *Sensibilitätsstörungen* ist bisher bei Meerschweinchen schwer nachzuweisen. Wir beobachteten aber einzelne Symptome, die sich klinisch nur als Folge von Sensibilitätsstörungen erklären lassen. Die Tiere schonen die gelähmten Glieder in keiner Weise, sie ziehen sich infolgedessen oft Verletzungen an den Pfoten zu. Die Krallen werden abgestoßen, und zwar so gründlich, daß auch nach der Ausheilung der Lähmung kein Nachwachsen mehr erfolgt. Die Tiere beißen sich selbst sehr kräftig bis zum Bluten in die gelähmten Pfoten. Diese Beobachtungen machen es auch unwahrscheinlich, daß die Schmerzhaftigkeit der peripheren Affektion eine Rolle beim Zustandekommen der Gangstörungen spielt, wie zeitweise von anderer Seite vermutet wurde. Wir hatten vielmehr den Eindruck, dem wir mangels sicherer Prüfungsmethoden eine exakte Unterlage heute noch nicht zu geben vermögen, daß auch bei den nicht gelähmten Tieren mit ausgedehntem Sohlenherpes die Empfindlichkeit der erkrankten Partie zeitweise, nicht dauernd, herabgesetzt ist. Es würde dies der schon seit *Grüter* und *Löwenstein* bekannten Unempfindlichkeit der herpetisch erkrankten Kaninchenhornhaut entsprechen.

Schließlich noch einige Symptome, welche wahrscheinlich als Ausfallserscheinungen *sympathischer Nervenzentren* zu deuten sind. Die Blasenlähmung tritt nicht immer in Form einer Lähmung der willkürlichen Schließmuskulatur auf. Vielmehr findet man einzelne Tiere, bei denen der Sphinkter gut funktioniert, denen aber das Gefühl für den Füllungsgrad der Blase verloren gegangen ist. Es kommt bei ihnen wahrscheinlich wegen Detrusorlähmung zu einer beträchtlichen Überfüllung und Dilatation der Blase, die als praller Tumor im Abdomen zu fühlen ist. Ein solches Tier ist uns sogar an einer Blasenruptur zugrunde gegangen. In vielen Fällen ist eine sichere Aussage über die Ursachen der Blasenlähmungen nicht möglich.

Ferner konnten wir bei einem gelähmten Männchen einen mehrere Wochen lang bestehenden Prolaps des geschwollenen Penis beobachten. Klinisch machte die Affektion den Eindruck eines echten Priapismus. In anderen Fällen sieht man Störungen der Durchblutung der gelähmten Glieder; einzelne fühlen sich kühl an und sehen blaß aus; in anderen Fällen bleibt eine Hyperämie der Sohlenhaut auch nach Abklingen der Entzündung bestehen.

a) 2. Weitere Ausbreitung der Erkrankung. Häufigkeit der Lähmungen. Abhängigkeit von der Virulenz der Herpesstämme.

Bei allem sonstigen Wechsel des Krankheitsbildes ist die Lebhaftigkeit und Munterkeit, die geringe Beeinträchtigung des *Allgemeinzustandes*, die die Tiere trotz der schweren Erkrankung zeigen, gleich auffällig.

Bei unseren ersten Versuchen blieben bei *einseitiger Infektion* die Lähmungen auf die infizierte Seite beschränkt. Als wir uns später aber in größerem Umfange der einseitigen Infektion bedienten, stellten wir fest, daß die Beteiligung der *peripher nicht infizierten Seite* an der Lähmung häufig ist. In einer Versuchsreihe mit 13 Lähmungen der infizierten Seite war die nicht infizierte 6 mal beteiligt. Die Lähmung des 2. Beines tritt gleichzeitig mit oder sehr kurz nach der Lähmung des infizierten auf, gewöhnlich vor der Blasen-Mastdarmlähmung. Letztere braucht sich nicht immer an eine doppelseitige Beinlähmung nach einseitiger Infektion anzuschließen, doch kommt es ebenso vor, daß einseitige Lähmung und Sphinkterenlähmung ohne Beteiligung der anderen Extremität eintritt.

Auf diese Symptome, die alle auf eine *Lokalisation der Entzündung im Lumbosacralmark hinweisen*, pflegt sich das Krankheitsbild zu beschränken. Eine Quadriplegie haben wir bisher nicht gesehen. Nur *vereinzelt schloß* sich an die Myelitis eine tödlich endende *Encephalitis an*, die dann unter dem bereits im Schrifttum überlieferten Bilde verlief. Die Fälle von sekundärer Encephalitis, die wir bisher beobachtet haben, betrafen junge, ein gravides Tier und Meerschweinchen, die durch Hin- und Rücktransport bei einer auswärtigen Demonstration erheblich strapaziert worden waren. Daß es bei unseren zahlreichen Versuchen trotz der schweren Schädigung des Rückenmarks nicht häufiger zu einer tödlichen Encephalitis kam, erscheint uns ein weiterer Beweis für die besondere Widerstandsfähigkeit des Meerschweinchengehirns gegen die Herpesinfektion (vgl. S. 647/48).

Genau so, wie die *Ausdehnung* der klinischen Symptome außerordentlich *wechselt*, ist die *Dauer* des Bestehens der Störungen sehr verschieden. Eine Lähmung kann nur wenige Stunden, aber auch bis zu einem Monat dauern und auch nach dieser langen Zeit vollkommen

abheilen. Diese *Reversibilität* der Störungen ist für den Experimentator sehr eindrucksvoll.

Von allen Tieren, über die wir hier berichten, hat nur eines eine Lähmung von *5monatiger* Dauer davongetragen. Nach dieser Zeit haben wir das Tier zur histologischen Untersuchung getötet und dabei allerdings schwere *irreversible* Veränderungen der Vorderhörner als Grundlage der Dauerlähmung gefunden. Ob die Sensibilitätsstörungen zur Ausheilung gelangen, vermögen wir nicht zu sagen. Unsere histologischen Untersuchungen lassen es unwahrscheinlich erscheinen. Doch können wir bei unserer noch unvollkommenen klinischen Prüfungsweise keinen Anhaltspunkt für die Dauer und den Umfang des Bestehenbleibens angeben.

Einige Worte über die *Häufigkeit* klinisch feststellbarer Lähmungen nach der Sohleninfektion. Unter dem Beobachtungsmaterial, über das hier berichtet wird, befinden sich 86 an der Sohle infizierte Meerschweinchen, von denen 69 lange genug beobachtet wurden, um über das Auftreten oder Ausbleiben von Lähmungserscheinungen ein Urteil zu gestatten. Die übrigen Tiere wurden, abgesehen von vereinzelten interkurrenten Todesfällen, für besondere Untersuchungen vorzeitig getötet. Bei 36 der genannten 69 Tiere wurden eindeutige Lähmungserscheinungen in verschiedener Stärke beobachtet. Da in dieser Zahl alle an der Sohle infizierten Tiere enthalten sind, also auch die, die mit Stämmen infiziert wurden, die in unserer Hand keine klinisch diagnostizierbare Myelitis erzeugten, sind die folgenden Zahlen instruktiver. Von 31 Tieren, die mit unserem „sichersten" Virus infiziert wurden und bei denen eine Aussage über das Auftreten oder dauernde Ausbleiben von Lähmungen möglich ist, erkrankten 24 an einer schlaffen Lähmung der Extremitäten, bei 18 schloß sich eine Blasen- und Mastdarmlähmung an. Auf den Hundertsatz umgerechnet, hatten wir bei Sohleninfektion mit diesem Virus Extremitätenlähmungen in 77% und Blasen-Mastdarmlähmungen in 58% der Fälle. Daß diese Zahlen einen begrenzten Wert haben und nur einen Anhaltspunkt für die Schwere der Veränderungen im Rückenmark, nicht aber für das Auftreten von Myelitiden überhaupt geben, werden wir bei der Besprechung der histologischen Befunde sehen. Diese Zahlen haben sich bei Verwendung jenes Virus ergeben, das sich uns bei vergleichenden Prüfungen als am stärksten spontanneurotrop erwiesen hat[1]). Von den 12 *Stämmen*,

[1]) Als Spontanneurotropie bezeichnet *Rose* die Eigenschaft der Herpesstämme, von einem peripheren extranervösen Primärinfekt in das Zentralnervensystem einzuwandern. Es dürfte sich empfehlen, diesen Begriff terminologisch festzulegen, nachdem in der Herpesdiskussion allgemein mit Neurotropie, Epitheliotropie die Fähigkeit, in dem betreffenden Gewebe zu haften und Veränderungen hervorzurufen, bezeichnet wird. Auf die Notwendigkeit der scharfen Trennung dieser beiden Begriffe verweist insbesondere *Doerr* in seinem Referat. (Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **13**, **15**, **16**.)

Art des Virus.	Herpetiforme Encephalitis			*Cutan-Herpes*								
Name	Basel I	Basel III	Hogander	Tobler	Stacher	Y	Sekt. 816	Sieber	Mislap	Harter	Gutzwiller	Meier-Karl
Veränderungen an der behaarten Haut	Infiltrat	Blase	Infiltrat	Blase und Sek.-Bl.	Blase	Blase	nicht geprüft	nicht geprüft	Blase und Sek.-Bl.	nicht geprüft	nicht geprüft	Infiltrat
Veränderungen an den Sohlen	typisch	typisch	wirkungslos	typisch	typisch	typisch	typisch	typisch	typisch	typisch	typisch	wirkungslos
Fähigkeit, nach Sohlenimpfung zu lähmen	vorhanden	nicht beobachtet	wirkungslos	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	nicht beobachtet	nicht beobachtet	nicht beobachtet	wirkungslos

deren Wirksamkeit wir auf der Sohle des Meerschweinchens untersuchten, konnten wir bei 6 *die Fähigkeit, Lähmungen zu erzeugen,* feststellen. Es waren das 5 Cutanherpesstämme und ein herpetiformer Encephalitisstamm. Dazu kommt noch ein neugewonnener Stamm Nr. 7, über den hier sonst noch nicht berichtet ist. Mit den *6 Herpesstämmen,* bei denen wir *keine Lähmungen,* ja bei zwei auch keine Veränderungen der Sohlenhaut beobachteten, sind vielfach nur wenige, mit einem Stamm nur ein Tier geprüft worden, so daß auch ihnen die Fähigkeit, Lähmungen zu erzeugen, nicht vollständig abgesprochen werden kann. Wir stellen die bei unseren Stämmen beobachteten Eigenschaften in der nebenstehenden Tabelle zusammen.

Bemerkenswert ist an dieser Tabelle, daß weder die herpetiformen Encephalitisstämme noch die Cutanherpesstämme in irgendeiner Rubrik ein einheitliches Verhalten zeigen, auf Grund dessen eine Abgrenzung der beiden Gruppen möglich wäre.

Fassen wir zusammen: In einem gewissen Prozentsatz der Fälle schließt sich an die Erkrankung der Sohlen eine Erkrankung des Lumbosacralmarkes an, die sich klinisch in Ausfallserscheinungen der motorischen, sensiblen und der sympathischen Zentren kundtut. Diese Erkrankung ist von sehr verschiedener Dauer und Intensität. Sie zeigt rein klinisch große Heilungstendenz, analog der Poliomyelitis acuta anterior nach Ablauf des akuten Stadiums.

b) *Die Histologie der Myelitis herpetica.*

Von besonderem Interesse war für uns die Frage nach den *Gewebsveränderungen*, die die *Grundlage* der oben geschilderten Störungen bilden. Die beifolgenden Bilder wurden auf der Frankfurter Tagung 1925 der deutschen mikrobiologischen Vereinigung projiziert und die Originalpräparate zusammen mit zahlreichen hier nicht abgebildeten zur Besichtigung aufgestellt.

Zunächst folgt an einzelnen Beispielen eine Beschreibung der von uns festgestellten Veränderungen.

Mes. S. 38 wird am 10. VI. 1925 beiderseits an der Sohle durch Intracutaninjektion (Technik *Gildemeister* und *Herzberg*) mit Cutanherpesvirus Sieber (Kan.-Gehirn) infiziert. Typische Eiterblasen, am 16. VI. schlaffe Lähmung des linken Beines, am 17. VI. wird das linke Bein wieder gebraucht, noch deutliche Ungeschicklichkeit. 18. VI. Gang wieder normal; 19. VI. getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation. Gefrierschnitte. Einbettung in Paraffin. Färbung: Hämalaun-Eosin, Hämalaun-Sudan, Markscheiden nach Spielmeyer, van Gieson.

Lumbalmark: Die Zeichnung des Rückenmarks ist erhalten, die graue Substanz, bis auf eine Stelle, deutlich vom Mark zu unterscheiden. Die dorsalen Meningen sowie das Septum posterius sind diffus, sehr dicht von Lymphocyten und hauptsächlich großen mononucleären Zellen infiltriert. Die Meningen sind verbreitert, ihre Gefäße erweitert. Auch im Rückenmark sind die Gefäße erweitert und lassen im Bereich der Hinterstränge sowie im Bereich der Hinterhörner perivasculäre Infiltrate von gleicher Zusammensetzung wie in den Meningen erkennen, die sich mantelförmig um das Gefäß im adventitiellen Lymphraume ausdehnen. Die Ganglienzellen der Vorderhörner sind gut erhalten. Der linke Hinterstrang sowie das linke Hinterhorn zeigen eine starke Vermehrung von Gliazellen, die zum Teil in Herden, zum Teil ganz diffus angeordnet sind. Die Ganglienzellen im linken Hinterhorn zeigen vermehrte Umlagerung von Trabantzellen; die Zellen selbst sind oft hyperchromatisch, klein und lassen Gliazellen in nächster Nähe des Kerns erkennen. Im linken Hinterstrang sieht man einen umschriebenen Nekroseherd, in dem sich zahlreiche zerfallende Gliazellen, auch spärlich Fettkörnchenzellen erkennen lassen. Die Struktur des Hinterstranges ist in diesem Bereich vollkommen verwischt.

Thorakalmark: Das Infiltrat der Meningen ist geringer sowie auch die mantelförmigen Infiltrate im Rückenmark. Abgesehen von kleinen Gliaherden um Ganglienzellen läßt der ektodermale Anteil des Rückenmarks keine Veränderungen erkennen.

Nervus ischiadicus links: Schon bei schwacher Vergrößerung fällt der vermehrte Zellgehalt des Nerven auf. Bei starken Linsen sieht man ganz diffus, vielfach aber in Herden besonders dicht Infiltrate, die sich aus großen mononucleären Zellen zusammensetzen, die vielfach einen eher chromatinreichen, nierenförmigen Kern aufweisen und an polynucleäre Leukocyten erinnern. Die Schwannschen Zellen sind stellenweise gewuchert. Sie weisen hier und da Kernteilungsfiguren auf. Im Bereich des Endoneuriums finden sich vielfach freie Kernbröckel als Überreste von Zellen, die durch Karyorrhexis zugrunde gegangen sind. Auch der perineurale Raum ist ziemlich dicht von spärlich Lymphocyten und reichlich Makrophagen ausgefüllt. Das Protoplasma dieser Makrophagen zeigt häufig Vakuolen.

Mes. S. 37 am 10. VI. 1925 Infektion wie S. 38, jedoch mit Cutan-Herpesvirus Sektion 316 (Kaninchengehirn). Typische Eiterblasen. 17. VI. deutliche Unsicherheit in der Bewegung beider Hinterpfoten. 18. VI. Gang normal, 19. VI. getötet zur histologischen Untersuchung.

Alkoholfixation, Einbettung in Paraffin. Färbung: Hämalaun-Eosin und van Gieson.

Oberes Lumbalmark: Die Zeichnung des Rückenmarkes ist gut erhalten, die graue Substanz deutlich vom Mark zu unterscheiden. Die Meningen, insbesondere auf der dorsalen Seite des Rückenmarkes, spärlicher in den Seitenpartien, sind etwas aufgelockert und zeigen erweiterte, blutgefüllte Gefäße, die von Lympho-

cyten und besonders von großen mononucleären Zellen (Makrophagen) umgeben sind. Weniger dicht finden sich die gleichen Infiltratzellen diffus in den Meningen zerstreut. Auch die Gefäße im Septum posterius sowie im Mark selbst sind erweitert und ganz besonders im Bereich der Hinterstränge und der Hinterhörner von mantelartigen Infiltraten aus Lymphocyten und großen mononucleären Zellen umgeben. Die Infiltrate sind ziemlich scharf gegen das ektodermale Stützgewebe des Rückenmarkes abgegrenzt und breiten sich im adventitiellen Raum der Gefäße aus. Die ektodermalen Gebilde des Rückenmarkes zeigen wenig Veränderung, die Ganglienzellen der Vorderhörner sind gut erhalten, die der Hinterhörner hie und da etwas verkleinert, verstärkt färbbar, von vermehrten Gliazellen — Trabantzellen — umgeben.

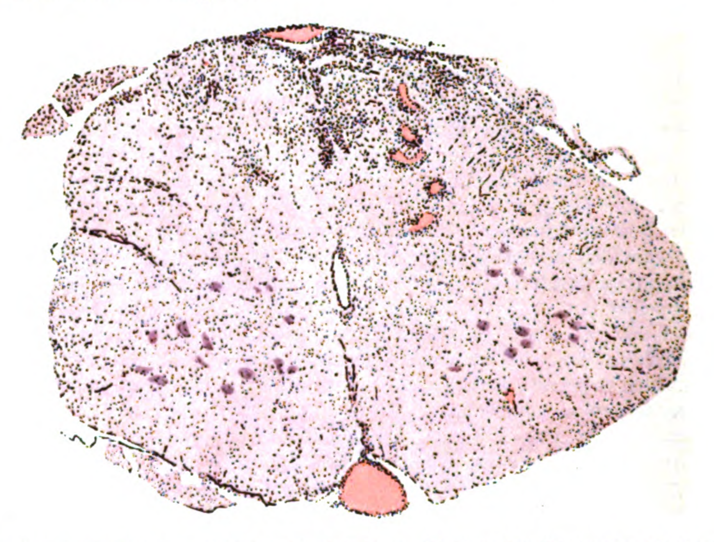


Abb. 3. Lupenvergrößerung. Hämalaun-Eosinfärbung. Meningo-Myelitis im Bereich der Hinterstränge und der Hinterhörner. Lumbalmark. Meerschweinchen S. 53.

Nervus ischiadicus links: Bei schwacher Vergrößerung erscheint der Nerv von normaler Struktur, erst bei stärkeren Linsen läßt sich in kleinen Herden Vermehrung der Schwannschen Zellen erkennen, die oft etwas langgestreckte, große, eher chromatinarme Kerne aufweisen. Auch die Achsencylinder lassen im Hämalaun-Eosin-Präparat degenerative Veränderungen erkennen, indem der schmale, schwach färbbare Faden an einer Stelle keulenartig verdickt erscheint, eine homogene, dunkle Farbe annimmt und im Zentrum vielfach eine Vakuole erkennen läßt. Am Endoneurium sind außer kleinen herdförmigen Zellvermehrungen keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten und auch das Perineurium, dessen Gefäße mittelweit sind, ist überall zart.

Mes. S. 40. Am 10. VI. 1925 Infektion wie S. 38, jedoch mit Cutan-Herpesvirus Tobler (Meerschweinchengehirn). Rechts: Typische Eiterblase. Links: Keine Reaktion. 17. VI. Rechtes Hinterbein schlaff gelähmt, links unsicherer Gang. 18. VI. Rechts Gang normal, links deutlich unsicher. 19. VI. Getötet zur histologischen Untersuchung.

Alkoholfixation. Paraffineinbettung. Hämalaun-Eosin- und van Gieson-Färbung.

Oberes Lumbalmark: Die Veränderungen entsprechen, abgesehen davon, daß sie hier in allen Teilen etwas verstärkt sind, den für Mes. S. 37 geschilderten (S. 657/8).

Nervus ischiadicus: Der Nervus ischiadicus zeigt spärlich gewucherte Schwannsche Zellen, spärlich Makrophagen und kolbige Quellungen, sowie vakuoläre Degeneration von einzelnen Achsencylindern.

Mes. S. 53 am 17. VIII. 1925 Infektion wie *S.* 38, jedoch mit Cutan-Herpesvirus Y (Kaninchengehirn). Beidseits typische Eiterblasen. 26. VIII. Deutliche Gangstörung beider Hinterbeine. Beim Laufen fällt das Tier mit der Krupp immer auf die rechte Seite. 27. VIII. Gangstörung unverändert, getötet zum biologischen Virusnachweis und zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Gefrierschnitte, Paraffineinbettung. Färbung: Hämalaun-Eosin, Hämalaun-Sudan, van Gieson.

Lumbalmark: Die Meningen sind verbreitert und besonders in den dorsalen Partien stark infiltriert. Das Infiltrat, das sich vornehmlich aus Monocyten — Lymphocyten und Makrophagen — zusammensetzt und nur ganz vereinzelt polynucleäre Leukocyten erkennen läßt, ist wiederum vielfach perivasculär angeordnet. Spärlicher, aber immerhin gut erkennbar, ist das Infiltrat in den übrigen Partien der Meningen. Auch das Septum posterius sowie die Gefäße in den dorsalen Teilen des Lumbalmarkes lassen vielfach mantelartige Infiltrate erkennen, die den adventitiellen Raum um die Gefäße stark verbreitern. Die Gefäße selbst sind stark erweitert. Im rechten Hinterstrang erkennt man einen myelitischen Zerfallsherd, in dem sich zerfallende Gliazellen, Fettkörnchenzellen und vereinzelt mesodermale Infiltratzellen finden. Die Ganglienzellen der Hinterhörner sind vielfach hyperchromatisch, klein, doch läßt sich ohne Spezialfärbung weiteres über ihren Zustand nicht aussagen. Die Ganglienzellen sind vielfach von Gliazellhaufen umgeben, deformiert und lassen bis in die Nähe des Kerns eingedrungene gliöse Elemente erkennen. Auch im Bereiche der Gefäße sowie ziemlich diffus in den Hinterhörnern beidseits sind die Gliazellen vermehrt. Im Bereich der Vorderhörner, die gut erhaltene Ganglienzellen zeigen, sind Veränderungen nicht nachweisbar (Abb. 3).

In einem zugehörigen *Spinalganglion* konnten, abgesehen von perivasculären Infiltraten des umgebenden lockeren Bindegewebes, keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Wir schließen mit den Veränderungen, die durch das gleiche Virus im peripheren Nerven verursacht wurden.

Mes. S. 62. Am 26. VIII. 1925 Infektion wie S. 53. Typische Eiterblasen am 31. VIII., unsicherer Gang 1. IX., dazu Blasen-Mastdarmlähmung, getötet zum biologischen Virusnachweis im Rückenmark.

Formolfixation, Paraffineinbettung. Hämalaun-Eosinfärbung.

Nervus ischiadicus: Schon bei schwacher Vergrößerung fällt die starke Zellvermehrung im Nerven auf. Bei starker Vergrößerung erkennt man ein diffuses Infiltrat von hauptsächlich monocytären Zellen, die meist ein helles Protoplasma und vielfach plumpe nieren- bis hufeisenförmige Kerne aufweisen. Die Zellen erinnern etwas an polynucleäre Leukocyten, besonders in Stadien, in denen ihr Kern im Zerfall begriffen ist, lassen aber nirgends im Protoplasma, die für die Leukocyten dieser Tiere typischen pseudoeosinophilen Granula erkennen. Das Infiltrat ist zum Teil im Perineurium, zum Teil ziemlich regellos über den ganzen Nerven verteilt. Die Achsencylinder lassen in diesem Schnitte keine Veränderungen erkennen, doch sind die Schwannschen Zellen vielfach in umschriebenen Herden gewuchert.

Wir haben hier mit 4 verschiedenen Stämmen erzeugte, im wesentlichen übereinstimmende, nur in ihrer Ausdehnung verschiedene Ver-

änderungen gefunden. Gemeinsam ist den 5 Befunden, daß sie im akuten Stadium am 11. bzw. am 6. Tag nach der Infektion bei Tieren mit Lähmungserscheinungen erhoben wurden.

Wie gestaltet sich nun das Bild, wenn man die Tiere nicht im akuten Stadium tötet, sondern ihrem Schicksal überläßt?

Mes. S. 10. Am 24. III. 1925 an beiden Hinterpfoten durch Scarification (Technik von *Waldmann* und *Pape* für Maul- und Klauenseuche) und in die Haut der linken Flanke durch Intracutaninjektion mit Cutan-Herpesvirus Y (Kaninchengehirn) infiziert. An Sohlen und Flankenhaut typische Eiterblasen. 1. IV. schlaffe Lähmung beider Hinterbeine. 2. IV. dazu Blasen-Mastdarmlähmung. 7. IV. letztere klinisch geheilt. Rechtes Hinterbein nimmt ganz schwach an der Bewegung teil; linkes schlaff gelähmt. 10. IV. rechts aktive schwache Bewegung, links Bewegung fraglich. 13. IV. Beide Hinterbeine werden wieder gebraucht, das rechte jedoch nach innen gestellt. 18. IV. Bis auf Einwärtsstellung des rechten Beines Gang normal. 22. IV. Keine Störung mehr feststellbar. An dem Tier wurden 2 Immunitätsproben vorgenommen, die hier ohne Belang sind. Am 18. VIII. 1925, also 5 Monate nach der Infektion, 4 Monate nach der klinischen Heilung, getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Gefrierschnitte, Paraffineinbettung. Färbung: Hämalaun-Eosin, van Gieson und Markscheidenfärbung nach Spielmeyer.

Sakralmark: Septum posterius und dorsale Meningen sind verbreitert, kaum infiltriert. Abgesehen von einem kleinen Ausfallherd im linken Hinterstrang, der durch eine bindegewebige Narbe ersetzt ist und kleinen Gliaherden im Bereiche der Hinterhörner, besonders in der Umgebung der Ganglienzellen, keine größeren Läsionen.

Lumbalmark: Die dorsalen Meningen sowie das Septum posterius sind stark verbreitert, nur spärlich infiltriert. Vom Septum posterius sowie von den Meningen ist nach dem linken Hinterstrang und Hinterhorn ein gefäßreiches Bindegewebe eingewuchert, das sich in feinen Verästelungen, stets feine Gefäße mit sich führend, aufsplittert. Die Markscheiden im linken Hinterstrang sind ausgedehnt, im rechten nur in kleinen Herden zerstört. Die Glia ist vielfach in kleinen Herden gewuchert, die Ganglienzellen im Bereich der bindegewebigen Wucherungen vielfach geschrumpft, verkleinert. Auch im rechten Seiten- sowie im rechten Vorderstrang sind kleine bindegewebige Herde zu sehen. Die Ganglienzellen in den Vorderhörnern sind gut erhalten.

Diese Veränderungen, die ihre höchste Ausbreitung im Lumbalmark finden, nehmen kranialwärts an Ausdehnung stark ab.

Im *Thorakalmark* ist das Septum posterius noch etwas verbreitert; es findet sich ein kleiner Bindegewebsherd im linken Hinterstrang.

Im *Cervicalmark* sind pathologische Veränderungen, abgesehen von hie und da etwas verbreiterten, adventitiellen Räumen, nicht zu erkennen.

Mes. S. 19. Infektion am 1. IV. 1925 durch Intracutaninjektion an der linken Sohle mit Cutanvirus Tobler (Kaninchengehirn). Typische Eiterblasen. 9. IV. Unsicherheit im Gebrauch der linken Hinterpfote; 11. IV. Krallen links abgestoßen. 15. IV. Lähmung klinisch geheilt. Eine cutane Immunitätsprobe. Krallen bleiben dauernd verloren. 11. IX. 1925. $5^1/_2$ Monate nach der Infektion, 5 Monate nach der klinischen Heilung getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Gefrierschnitte. Hämalaun-Eosin-, van Gieson-, Hämalaun-Sudan-Färbung.

Lumbalmark: Die dorsalen Meningen und das Septum posterius sind verbreitert. Im linken Hinterstrang finden sich 2 Herde von Bindegewebswucherung,

die im Hämalaun-Sudanpräparat als Markscheidenausfall imponieren. Fettkörnchenzellen sind in diesen Präparaten nicht nachweisbar. Die Glia in den Hinterhörnern zeigt vermehrten Zellgehalt und ist besonders linkerseits, zum Teil durch gefäßreiches Bindegewebe ersetzt. Auch die linke hintere Wurzel ist von Bindegewebe durchwuchert.

Im *Thorakal- und Cervicalmark* sind bindegewebige Substitutionen nicht mehr nachweisbar.

Wir schließen mit dem Befund des einzigen Tieres, bei dem *dauernde motorische Störungen* zurückblieben.

Mes. S. 14. Am 24. III. 1925 Infektion durch Scarification beider Sohlen und Intracutaninjektion in die Flankenhaut links mit Cutanherpesvirus Stacher (Kaninchengehirn). Auf Haut und Sohlen typische Eiterblasen. 31. III. schlaffe

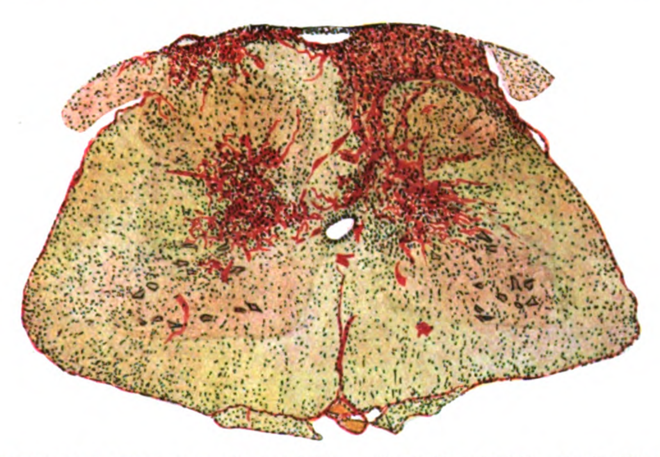


Abb. 4. Lupenvergrößerung. van Gieson-Färbung. Abgeheilte Myelitis. Starke Bindegewebswucherung im Bereich der Hinterstränge, Hinterhörner, sowie in den Hinterwurzeln. Lumbalmark. Meerschweinchen S. 14.

Lähmung beider Hinterbeine. 2. IV. Blasen-Mastdarmlähmung. 6. IV. Blasen-Mastdarmlähmung klinisch geheilt. 15. IV. Priapismus. 6. V. Penis wieder in die Vorhaut retrahiert. Die Lähmung der hinteren Extremitäten bleibt unverändert bis zum 7. VIII. 1925. Tötung zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation. Gefrierschnitte. Paraffineinbettung. Färbung: Hämalaun-Eosin-, van Gieson, Markscheidenfärbung nach Spielmeyer.

Sakralmark (Abb. 5): Die Meningen zeigen in den dorsalen Partien nur noch ganz spärliche lymphocytäre Infiltrate; die Markscheiden sind bis auf den linken Hinterstrang intakt, der etwas verschmälert erscheint und kleine herdförmige Ausfälle aufweist. Vom Septum posterius sowie von den Meningen ist in das Mark ein ziemlich gefäßreiches Bindegewebe eingewuchert, das sich besonders im Bereich des linken Hinterhorns ausdehnt. Auch im rechten Vorderhorn finden sich kleine Bindegewebswucherungen. Ferner läßt sich im Gebiete der Vorderhörner ein verdichteter Gliafilz sowie eine Zusammenballung der motorischen Ganglienzellen auf kleine Bezirke und Verkleinerung und Hyperchromatie dieser Zellen feststellen. Die Gliazellen, besonders in der Umgebung dieser Ganglienzellen sind beträchtlich vermehrt.

Lumbalmark: Die Zeichnung des Lumbalmarkes ist vollkommen verwischt. Das meningeale Infiltrat ist gering. Der linke Hinterstrang, sowie die linke hintere Wurzel lassen im Markscheidenpräparat überhaupt keine Schwarzfärbung mehr erkennen, während rechterseits beide Gebilde herdförmige Ausfälle der Markscheiden erkennen lassen. Entsprechend fällt die Färbung nach van Gieson aus; der linke Hinterstrang, sowie die linke hintere Wurzel sind von Bindegewebe durchwuchert, in etwas geringerem Grade läßt sich der bindegewebige Ersatz rechterseits nachweisen. Auch hier ist das Bindegewebe ziemlich gefäßreich. Es ist von den Meningen, dem Septum posterius und der Adventitia der Gefäße aus in das Rückenmark eingewuchert und hat sich von den dorsalen nach den ventralen Regionen zu in vielen feinen Verzweigungen, besonders in den Hinterhörnern, bis etwa auf die Höhe des Zentralkanals ausgebreitet. Die Vorderhörner und die vorderen Wurzeln erscheinen, außer an einer Stelle, wo das Bindegewebe vom linken Hinterhorn her über die hintere Commissur nach dem rechten Vorderhorn, weniger nach dem linken, und in die rechten bzw. linken Vorderstränge hinunter gewuchert ist, fast besser erhalten, als im Sakralmark. Insbesondere sind die motorischen Ganglienzellen z. T. besser erhalten, während im Bereich der Hinterhörner die Ganglienzellen stark geschrumpft und verkleinert sind. Zuweilen finden sich um die motorischen Ganglienzellen, besonders auch im rechten Vorderhorn vermehrte Trabantzellen (Abb. 4).



Abb. 5. Lupenvergrößerung. Markscheidenfärbung. Ausgedehnte Zerstörung des linken sowie des rechten Hinterstranges. Meerschweinchen S. 14.

Gegen den Übergang in das Thorakalmark zu nehmen die Veränderungen an Ausdehnung ab, indem nur kleine Partien der grauen, sowie der weißen Substanz narbige Läsionen erkennen lassen.

Im *Thorakalmark* sind in den Seitensträngen kleine, durch das Markscheidenpräparat, sowie durch die Bindegewebsdarstellung nachweisbare Ausfallherde zu verzeichnen. Die Markscheiden der Hinterstränge sind in diesen Partien vollkommen intakt; die graue Substanz läßt im Bereich der Hinterhörner kleine Gliaherde erkennen. Die Ganglienzellen der Vorder- und Hinterhörner sind intakt.

Das *Cervicalmark* schließlich zeigt, abgesehen von vereinzelten kleinen Gliaherden, ein intaktes Bild.

Die *Nervi ischiadici* zeigen einen normalen Bau. Das Endoneurium ist zart, das Perineurium läßt nur an vereinzelten Stellen etwas verdickte adventitielle Scheiden erkennen, die spärliche Infiltrate aus einigen Lymphocyten und Makrophagen aufweisen. Die Nervenfasern sind regelmäßig angeordnet, im Markscheidenpräparat lassen sich weder im quer- noch im längsgeschnittenen Nerven irgendwelche Ausfälle feststellen.

Ein *lumbales Spinalganglion* bietet, soweit dies mit der Hämalaun-Eosinfärbung zu beurteilen möglich ist, ein normales Bild, mit Ausnahme von spärlichen perivasculären Infiltraten im lockeren Bindegewebe um das Ganglion.

Fassen wir den Inhalt der histologischen Protokolle zusammen. Die Untersuchung des Rückenmarks und der peripheren Nerven hat in erster Linie *entzündliche* Prozesse aufgedeckt, die uns in zwei Stadien zu Gesicht gekommen sind, im *frischen* und im *chronischen* (Narbenstadium).

Die *frischen entzündlichen Veränderungen* sind im mesodermalen Stützgewebe zu finden. Die Gefäße zeigen in den Meningen, dem Septum post. und im Rückenmark perivasculäre Infiltrate, die die adventitielle Scheide stark verbreitern und ausfüllen. Die Infiltrate bestehen aus Lymphocyten und Makrophagen, polynucleäre Leukocyten sind in der Regel nicht zu finden. Dieser Befund bildet eine Analogie zu den von *Spielmeyer* erwähnten akuten, mit lymphocytärer Infiltration einhergehenden Entzündungen, insbesondere zur Encephalitis *von Economos*, entspricht dagegen nicht ganz den Befunden von *Zdansky*, der bei der experimentellen herpetischen Kaninchenencephalitis im frischen Stadium reichlich polynucleäre Leukocyten, ja kleine Abscesse im Gehirn auftreten sah, während er das lymphocytäre Stadium nur als Spätstadium kennt. Der ektodermale Anteil zeigt eine degenerative und proliferative Reaktion. Die Ganglienzellen sind z. T. in Mitleidenschaft gezogen, hyperchromatisch, klein. Die Glia ist herdförmig, bald um Ganglienzellen, die z. T. von Gliazellen phagiert werden, bald in der Umgebung von Gefäßen stark gewuchert und schließlich vielfach ganz diffus in ihrem Zellgehalt vermehrt. In der weißen Substanz finden sich myelitische Zerfallsherde, in denen Fettkörnchenzellen, zerfallende Gliazellen und vereinzelt auch mesodermale Infiltratzellen nachgewiesen werden können. Auch in den lumbalen Spinalganglien und im N. ischiadicus können entzündliche und degenerative Veränderungen nachgewiesen werden.

Im *chronischen* Stadium sehen wir an Stelle des zugrunde gegangenen Nervengewebes ein gefäßreiches Bindegewebe, dem im Markscheidenpräparat ein Ausfall an den gleichen Stellen entspricht. Im Nervus isch. und im Spinalganglion konnten chronische Veränderungen dieser Art (Narbenbildung) nicht nachgewiesen werden.

Wie es die klinische Beobachtung vermuten läßt, sind sowohl im frischen, als im Narbenstadium die Hauptveränderungen *im Lumbosacralmark lokalisiert*; und zwar vorzugsweise in den Segmenten, in die die *sensibeln Fasern des Ischiadicus eintreten.* Hier befindet sich der *Hauptherd*, von dem Ausläufer nach dem unteren Sacralmark und andererseits kranialwärts in stets abnehmendem Maße nach dem Thorakalmark ausstrahlen, in dessen Mitte sie sich verlieren. Das obere

Thorakal- und das Cervicalmark lassen keine entzündlichen Veränderungen mehr erkennen, abgesehen von den seltenen Fällen, in denen es zu einer Encephalitis kommt.

Im *Rückenmarksquerschnitt* bevorzugt der Prozeß in auffallender Weise die dorsalen Teile. Er betrifft hier die *Meningen*, die *Hinterstränge* und die *Hinterhörner*. Auch im Narbenstadium nimmt das in das Mark eingewucherte Bindegewebe seinen Ausgang von den dorsalen Meningen und vom hinteren Septum, und breitet sich hauptsächlich in den dorsalen Partien aus. Demgegenüber tritt der fast stets gute Zustand des ventralen Rückenmarksteils, insbesondere der motorischen Vorderhornganglien stark hervor[1]) (mit Ausnahme von *Mes. S. 14*).

Als ganz ungewöhnlich und schwer erklärbar muß der an den Markscheidenpräparaten erhobene Befund bezeichnet werden. Trotz ausgedehnter *Zerstörungen in den Hintersträngen* des Lumbosacralmarks lassen sich die sekundären aufsteigenden Strangdegenerationen nur bis in den Bereich des Thorakalmarks nachweisen; von dort ab aufwärts zeigt der Querschnitt durch das Rückenmark intakte Markscheiden. Sicheres läßt sich über dieses eigenartige und uns vorläufig unerklärliche Vorkommnis noch nicht aussagen. Doch sind Versuche, die sich besonders mit dieser Frage befassen, im Gange.

c) *Die gegenseitige Ergänzung der Symptomatologie und der Histologie der herpetischen Myelitis. Die symptomlose Myelitis.*

Die Erwartungen, mit denen wir auf Grund unserer *klinischen Beobachtungen* an die *histologische Untersuchung* herangegangen sind, haben sich zu einem Teil erfüllt. Wir haben bei *allen* gelähmten Tieren eine Myelitis oder ihre Folgen festgestellt. Aber — das ist das Überraschende an diesem Ergebnis — durch die histologisch nachweisbare Myelitis lassen sich zufolge ihrer Lokalisation gerade die *motorischen Störungen*, die immer im Vordergrund des Symptomenbildes standen, die *Rose* auffielen und den Anlaß zu den weiteren Untersuchungen gaben, *nicht unmittelbar erklären*. Über das Zustandekommen der *sensiblen* Störungen bedarf es keiner Überlegungen mehr, für sie sind ausreichende Unterlagen vorhanden. Aber das sei an dieser Stelle betont: Die Sensibilitätsstörungen, die wir klinisch feststellen, sind im Vergleich zum Gesamtbild gering. Ihre Feststellung überhaupt und ihre Analyse ist erst das allmähliche Ergebnis einer langen Beobachtung eines großen

[1]) Auf eine Analogie sei hier noch aufmerksam gemacht: Bei der menschlichen Zosterinfektion finden sich die Veränderungen im Rückenmark in der gleichen Lokalisation, was *Head* und *Campbell* (zitiert nach *Doerr*) veranlaßte, diese Erkrankung als Poliomyelitis posterior acuta zu bezeichnen. Schlüsse auf einen gleichen Infektionsmodus aus dem gleichen pathologisch-anatomischen Bild zu ziehen, ist aber doch wohl zu weitgehend.

Materials, während das Bild der schlaffen Lähmung von der ersten Versuchsreihe ab vollkommen eindeutig und klar dastand und später keinerlei Ergänzung mehr erfuhr (s. auch Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 18). Von all den Tieren, deren Untersuchung hier ausführlich beschrieben ist, weist nur ein einziges in seinem Rückenmark Veränderungen auf, die die beobachteten Lähmungen direkt erklären. Es ist dies *Mes. S. 14.* Es empfiehlt sich an dieser Stelle die nochmalige Durchsicht seines Protokolls auf Seite 661 und 662. Hier sehen wir besonders im Sakralmark, dann aber auch im Lumbalmark von der dorsalen Seite her ein Einwuchern des Bindegewebes in die Vorderhörner, und hier können wir auch das Endstadium degenerativer Prozesse an den motorischen Vorderhornzellen feststellen. Nun ist dieser Befund gerade bei einem und zwar dem einzigen Tier erhoben worden, das nach aufgetretener Lähmung dauernd gelähmt blieb und in diesem Zustande 5 Monate beobachtet werden konnte. In diesem Umstande haben wir wohl den *Schlüssel* zu unserem eigenartigen Ergebnis. Wir haben gesehen, daß bei allen übrigen histologisch untersuchten Tieren die Lähmungen der Hinterpfoten, der Blase und des Mastdarms vorübergehend waren, wenn sie auch, wie z. B. bei *Mes. S. 10,* ganze drei Wochen klinisch nachweisbar blieben. Die Lähmungen waren vorübergehend, also müssen auch die Gewebsschädigungen, die ihre Ursache waren, reversibel gewesen sein, können also nicht in schweren Degenerationen der Ganglienzellen bestanden haben. Es ist daher nicht so verwunderlich, wie es im ersten Augenblick erschien, daß sie sich bei der angewendeten Methodik dem Nachweis entzogen. Es wird aber das Ziel von Untersuchungen an neuen Reihen sein, mit anderen Methoden, etwa dem Nisslschen Äquivalentbild und Silbermethoden, erneut den Nachweis feinerer Veränderungen zu versuchen. Wir haben in diesen Lähmungen also wohl den Ausdruck einer Intoxikation der motorischen Zentren durch Zerfallsprodukte aus den entzündlichen Herden in den Hintersträngen und den Hinterhörnern zu sehen. Wir würden damit bei der Myelitis herpetica der Meerschweinchen mit großer Regelmäßigkeit einen Befund erheben, der uns bei der Encephalitis der Kaninchen durch die Untersuchungen von *Doerr* und von *Lauda* bekannt ist. Beide Autoren fanden bei einzelnen Tieren eine schwere, klinisch typische Encephalitis, ohne histologisch entsprechende Veränderungen nachweisen zu können. *Doerr* betont bei der Erörterung dieser Befunde, daß die klinisch beobachteten Symptome keineswegs als direkte und ausschließliche Folge der histologisch nachweisbaren Veränderungen betrachtet werden dürfen, und er weist auf die Rolle hin, die Vergiftungen, katalytische Vorgänge und Stoffwechselanomalien spielen können. Unsere Beobachtungen dürften eine neue Bestätigung dieser Ansicht liefern.

Ehe wir uns endgültig zu der Annahme einer vorübergehenden *Schädigung* der *motorischen Zentren* entschließen, müssen wir die Frage beantworten, ob man nicht mit größerem Recht die Ursache der vorübergehenden Lähmung in der histologisch nachgewiesenen Erkrankung des *peripheren Nerven* suchen könnte. Rein histologisch ist die Frage nicht zu beantworten, da die Unterscheidung der motorischen und sensiblen Bündel im Schnitt kaum möglich ist. Sie läßt sich nur durch die Heranziehung der klinischen Beobachtung entscheiden. Die Tatsache allein, daß wir bei allen gelähmten und histologisch untersuchten Tieren eine Myelitis gefunden haben, ist kein Beweis dafür, daß die Lähmung durch diese Myelitis bedingt sein muß. Sie ist vielmehr erst die notwendige Voraussetzung unserer Hypothese, die hinfällig wäre, wenn wir Lähmungen ohne Myelitis gesehen hätten. Derartige Beobachtungen — Lähmung, erkrankter Nerv, intaktes Rückenmark — *fehlen* aber. Die Lähmung tritt nicht ein, so lange der Prozeß im Nerven aufwärts wandert, sondern erst, wenn er im Rückenmark nachweisbar ist. Ausdehnung, Dauer und Schwere der Lähmungen gehen mit der Schwere der Veränderungen im Rückenmark parallel. Die Lähmung ist immer erst, wie aus dem klinischen Teil in Erinnerung ist, nach einer bestimmten *Inkubation* — eben dieser Wanderungszeit — zu beobachten. Doch ließe sich das in dem Sinne deuten, daß der Prozeß im Nerven selbst eine genügende Intensität erreicht haben muß. Die Entscheidung bringt hier die Beobachtung der *einseitig* infizierten Tiere. Bei ihnen kann die Lähmung des 2., peripher nicht infizierten Beines nur durch den zentralen Prozeß bedingt sein. Nun tritt sie aber gleichzeitig mit der Lähmung der peripher infizierten Seite ein oder in so kurzem Abstand nach ihr, daß die Annahme zweier verschiedener Ursachen der beiden Lähmungen ziemlich unwahrscheinlich ist. Ähnlich liegen auch bei beidseitiger Infektion die zeitlichen Verhältnisse zwischen dem Auftreten der Beinlähmungen und der Blasen-Mastdarmstörungen, von denen die letzteren ebenfalls nur zentral bedingt sein können. Diese Erwägungen haben uns zu der Annahme veranlaßt, in den Beinlähmungen eine Folge und ein Symptom der Rückenmarkerkrankung, nicht der des peripheren Nerven zu sehen.

Das *Mißverhältnis* zwischen der Stärke der beobachteten motorischen Symptome und ihrer unzureichenden histologischen Begründung einerseits, der Unsicherheit unserer Feststellungen über sensible Störungen und der Schwere der Veränderungen in Hintersträngen und Hinterhörnern andererseits weist uns deutlich darauf hin, daß wir die letzteren zum großen Teil als für uns klinisch *stumme* Veränderungen zu betrachten haben. Aus dieser Feststellung ergibt sich sofort die Frage nach den *Befunden bei den Tieren*, bei denen trotz sorgfältiger Beobachtung *keinerlei Symptome* einer Erkrankung des *Nervensystems* fest-

gestellt werden konnten. Am aussichtsreichsten erscheint die Untersuchung eines *symptomlosen* Tieres, das mit einem Virus infiziert wurde, welches in anderen Fällen Lähmungen bewirkte. Ein solches Beispiel.

Mes. S. 51. Infektion am 17. VIII. 1925, durch Intracutaninjektion an beiden Sohlen. Cutanherpesvirus Sieber (Kaninchengehirn) (vgl. dazu Protokoll *Mes. S. 38*, auf *S. 657*). Links typische Eiterblase, rechts kleine Blase am Einstich. Blasen trocknen ein. Sonst keine Erscheinungen. Am 28. VIII. getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Paraffineinbettung. Färbung: Hämalaun-Eosin, van Gieson.

Lumbalmark: Das Rückenmark zeigt in seinen dorsalen Partien entzündliche Veränderungen, wie sie für *Mes. S. 53* (vgl. S. 659) beschrieben sind, nur in etwas geringerem Grade, indem sich zwar auch die Meningitis, etwas spärlicher perivasculäre Infiltrate, starke Gliazellwucherungen, besonders um Ganglienzellen in den Hinterhörnern, nachweisen lassen, Nekroseherde aber vermißt werden.

Ein lumbales Spinalganglion sowie ein Ausschnitt aus einem *Nervus ischiadicus* lassen keine nennenswerten Veränderungen erkennen.

Dieser Befund wird uns jetzt nicht mehr sonderlich überraschen. Untersuchen wir nun ein Tier, das mit einem Virus infiziert wurde, das in unserer Hand nie eine klinisch diagnostizierbare Myelitis erzeugte.

Mes. S. 39. Infektion am 10. VI. 1925 wie *Mes. S. 51*, jedoch mit Cutanherpesvirus Harter (Kaninchengehirn). Typische Eiterblasen, die eintrocknen. 19. VI. getötet zur histologischen Untersuchung.

Alkoholfixation. Paraffineinbettung. Färbung: Hämalaun-Eosin, van Gieson.

Oberes Lumbalmark: Die Zeichnung des Rückenmarks ist deutlich. Das Bild entspricht dem für *Mes. S. 37* geschilderten (vgl. S. 657/58), indem auch hier das Infiltrat die dorsalen Meningen, das Septum posterius und die Gefäße in den Hintersträngen und Hinterhörnern bevorzugt. Das ektodermale Gewebe, Ganglienzellen, Glia und Leitungsbahnen verhalten sich analog wie bei *Mes. S. 37*.

Nervus ischiadicus links: Auch hier entspricht das Bild dem für *Mes. S. 37* geschilderten, indem sich neben kleinen herdförmigen Wucherungen von Schwannschen Zellen spärliche Makrophagen, kolbige Anschwellungen und vakuolige Degenerationen der Achsencylinder finden.

Und zum Schluß wollen wir noch das Bild eines Tieres betrachten, das mit einem nicht lähmenden Virus infiziert wurde und genügend lange am Leben gelassen wurde, daß etwaige Veränderungen zur Ausheilung gelangen konnten.

Mes. S. 4. Am 24. III. 1925 Infektion durch Scarification beider Sohlen und intracutan in die rechte Flanke mit herpetiformem Encephalitisvirus Basel III (Kaninchengehirn). An Haut und Sohlen typische Eiterblasen, sonst keine Erscheinungen. Cutane Immunitätsprobe. Am 11. IX. getötet zur histologischen Untersuchung, also nach $5^1/_2$ Monaten.

Formolfixation, Gefrierschnitte. Hämalaun-Eosin, van Gieson und Hämalaun-Sudan-Färbung.

Lumbalmark: Im rechten Hinterstrang findet sich eine umschriebene Wucherung von gefäßreichem Bindegewebe mit entsprechendem Ausfall der Markscheiden; im Sudanpräparat: Fettkörnchenzellen fehlen. Die Gliazellen im Bereich der Hinterhörner sind vermehrt.

Das *Thorakal- und Cervicalmark* lassen keine Veränderungen erkennen.

Wir sehen aus diesen Befunden, daß zwischen gelähmten und nicht gelähmten Tieren, zwischen lähmenden und nicht lähmenden Herpesstämmen ein prinzipieller Unterschied nicht besteht. Der Unterschied besteht nur in der Schwere und Ausdehnung der Veränderungen im Rückenmark. Das wir die schwereren klinisch diagnostizieren können, die leichteren dagegen nicht, ist zwar für den Experimentator von Bedeutung, für das pathologische Geschehen selbst ohne Belang. Aus den Befunden ergibt sich die früher betonte Begrenzung des Wertes von Lähmungsprozentzahlen. Das Analogon zur hier beschriebenen *symptomlosen Myelitis* dürften bei der herpetischen Kaninchenencephalitis die von *Levaditi* und *Nicolau, le Fèvre de Arric* und von *Auriat* und *F. S. Marie* bei einzelnen Kaninchen erhobenen Befunde bieten. Sie fanden bei corneal infizierten und nach mehrwöchiger klinischer Symptomlosigkeit getöteten Kaninchen vereinzelt deutlich veränderte Herde im Gehirn.

Wir glauben aus unseren Untersuchungen folgern zu dürfen, daß sich an eine erfolgreiche Sohleninfektion mit Herpesvirus bei Meerschweinchen mit großer Regelmäßigkeit eine Myelitis anschließt. Wir halten uns für berechtigt, die Fähigkeit, diese Myelitis zu erzeugen, als eine konstante und typische Eigenschaft des Herpesvirus zu bezeichnen. Wir wollen damit das Vorhandensein von Herpesstämmen, die auf der Meerschweinchensohle haften, ohne in das Rückenmark zu wandern, nicht von vornherein bestreiten. Die bisherigen Erfahrungen der Herpesforschung mahnen da zur Zurückhaltung. Einstweilen kann man aber ihre Existenz nur per analogiam vermuten, und sie bleibt erst noch zu beweisen.

d) *Die Pathogenese der Myelitis herpetica.*

Es ist noch zu erörtern, in welchem Umfange sich aus unseren Beobachtungen Schlüsse auf den *Infektionsweg* des Virus im tierischen Organismus ziehen lassen. Das Virus breitet sich in unseren Versuchen offenbar nur in den sensiblen Fasern des Nervus ischiadicus aus, auf die es von der Sohlenhaut überwandert, um mit ihnen über die Spinalganglien und die hintere Wurzel in das Rückenmark einzutreten. Dieser Weg wird durch die hinterlassenen entzündlichen sowie degenerativen Prozesse gekennzeichnet (siehe Protokolle S. 657—63). Im Nerven selbst können wir die ausschließliche Beteiligung der sensiblen Fasern nur annehmen und nicht beweisen; ohne diese Annahme wäre aber der weitere, sicher nachweisbare Weg nicht zu verstehen. Zur Frage der Nervenwanderung des Herpesvirus liegen ja bereits zahlreiche experimentelle Befunde und eine umfangreiche Diskussion vor (vgl. den diesbezüglichen Teil des *Doerr*schen Referates). *Friedenwald* wies nach cornealer Infektion der Kaninchen das Herpesvirus im Ganglion Gasseri nach, und fand in ihm durch das Virus bedingte krankhafte Veränderungen. Auch *Marinescu* und *Draga*-

nescu geben auf Grund der gefundenen Veränderungen als Bahnen von der Cornea ins Gehirn an: Cornea, Nervi ciliares, Ganglion ciliare, Radix sensitiva des Ganglion ciliare, Nervus ophthalmicus, äußere Seite des Ganglion Gasseri, absteigender Ast des Trigeminus, Medulla oblongata. Dagegen fanden sie die motorische Wurzel des Ggl. cil. und den Nervus oculomotorius intakt. Ebenso nehmen *Goodpasture* und *Teague* an, daß die Leitung von der Cornea des Kaninchens auf den sensiblen Bahnen des Trigeminus erfolge. Symptomatisch kommt diese Erkrankung der sensibeln Trigeminusbahn in der Anästhesie der Cornea zum Ausdruck (*Grüter*, *Löwenstein*). *v. Szily* fand bei intraoculärer Impfung Veränderungen im Nervus opticus, die sich in diesem bis zum anderen Auge verfolgen ließen. Veränderungen im Opticus auch nach cornealer Impfung sind von anderen Autoren beschrieben worden. *Goodpasture* und *Teague* sahen das Virus je nach dem Ort der Verimpfung auf dem Wege der motorischen, der sensiblen und sympathischen Bahnen zum Zentralnervensystem wandern. Ähnliche Versuche wie sie, haben *Marinescu* und *Draganescu* angestellt, die Kaninchen und auch ein Meerschweinchen in den Nervus ischiad. injizierten. Die histologischen Befunde von *Marinescu* und *Draganescu* und von *Goodpasture* und *Teague* beim Kaninchen entsprechen im großen und ganzen den Befunden, wie wir sie feststellen konnten. Auch sie finden im Rückenmark entzündliche Veränderungen des Stützgewebes, im Unterschied zu unseren Befunden jedoch mehr leukocytärer (pseudoeosinophiler) Natur. Das ektodermale Gewebe zeigt ähnliche proliferative und degenerative Reaktionen. Die entzündlichen Veränderungen im Nervus isch. sind ebenfalls nachgewiesen. Die von den genannten Autoren beschriebenen Veränderungen in den Spinalganglien sind dagegen erheblich stärker, als wir sie beobachten konnten. Bisher *ohne Analogie*, sind die von uns gesehenen chronischen Stadien, die Narbenbildungen im Lumbosakralmark des Meerschweinchens nach abgelaufener Myelitis.

Betreffs des Weges, den das Virus im Nerven selbst einschlägt, stehen sich die Ansichten von *Marinescu* und *Draganescu* und von *Goodpasture* und *Teague* gegenüber. Diese nehmen eine Wanderung im Achsenzylinder, jene eine in den Lymphspalten des Nerven an. *Unsere Untersuchungen entscheiden diese Frage weder im einen, noch im anderen Sinne.* Sie waren auch von vornherein nicht so angestellt, daß sie ein abschließendes Urteil erwarten ließen. Bei ihnen handelte es sich zunächst einmal darum, die histologische Unterlage für die beobachteten Myelitiden zu bringen. Untersuchungen, die sich mit den Einzelheiten des Prozesses, darunter auch des Weges befassen, sind im Gange.

Goodpasture und *Teague* haben sich noch mit der Frage des Nachweises herpetischer Kerneinschlußkörperchen befaßt. Für die Charakteristik der Entzündungsprozesse erscheint uns das aber ohne Bedeutung,

zumal das Wesen dieser Einschlußkörperchen erheblich in Frage steht und man nach den Untersuchungen von *Luger* und *Lauda* an ihrer Eigenschaft als Einschlüsse zu zweifeln das Recht hat.

e) *Der biologische Nachweis der herpetischen Ätiologie.*

Ein Zweifel an der herpetischen Natur der beschriebenen Myelitiden besteht kaum. Wir haben der Vollständigkeit halber unsere Befunde durch den biologischen *Virusnachweis* im erkrankten Rückenmark ergänzt.

Mes. S. 61 und *Mes.* S. *62* werden am 26. VIII. 1925 durch Intracutaninjektion an je beiden Sohlen mit Virus Y (Kaninchengehirn) infiziert. Bei beiden typische Eiterblasen. Am 1. IX., also nach 6 Tagen Lähmungerscheinungen. Beide Tiere werden getötet, das Rückenmark wird steril entnommen und getrennt verarbeitet. Rückenmarkemulsion von *Mes. S. 61* auf *Mes. S. 68* beidseits corneal und durch Intracutaninjektion in die Sohlenhaut. Augen: Rechts fragliche conjunctivale Reizung; links: 0. Sohlen: Rechts kleine, aber typische Eiterblasen; links: 0. 7. IX. Schlaffe Lähmung beider Extremitäten. 8. IX. dazu Blasenlähmung. 9. IX. dazu spontaner Kotabgang. 10. IX. Tod infolge Harnblasenruptur. Das Protokoll des gelungenen Virusnachweises für *Mes. S. 62* an mehreren Versuchstieren gleichzeitig, ist in anderem Zusammenhange bereits auf S. 647 gebracht und dort nachzulesen.

Der Virusnachweis gelingt nicht immer so gut, wie in den beiden hier dargestellten Fällen. Wenn wir die Tiere nicht sofort beim ersten Auftreten der Lähmungserscheinungen töteten, sondern noch einige Tage warteten, so konnte der Nachweis mißlingen. Das wäre an sich leicht erklärbar. Da der Prozeß in der Regel zur Ausheilung gelangt, müßte man sich vorstellen, daß die Untersuchung in einem Stadium erfolgt ist, in dem das Tier die eigentliche Infektion bereits überwunden hat und die Erreger vom Organismus vernichtet sind. Das Fortbestehen der klinischen Erscheinungen ließe sich zwanglos dadurch erklären, daß die Ausheilung der reversiblen Prozesse Zeit in Anspruch nimmt. Nun wird dieser Befund aber in eigenartiger Weise durch das Ergebnis der Untersuchung von Meerschweinchen, die nach Sohleninfektion an einer akuten *Encephalitis* zugrunde gehen, ergänzt. Untersucht man nämlich das Gehirn solcher Tiere, die klinisch und histologisch das Bild der akuten Encephalitis herpetica bieten, durch weitere Übertragung auf das Vorhandensein von Herpesvirus, so gelingt dies mitunter. Subdural mit dem Material geimpfte Kaninchen gehen an einer typischen Encephalitis ein. Mit cornealer oder Sohlenimpfung werden dagegen schlechte Ergebnisse erzielt. In manchen Fällen schließlich bleibt auch der Erfolg der subduralen Impfung aus. Der Vergleich mit den Verhältnissen bei der *von Economo*schen Encephalitis liegt nahe. Es ließe sich, wenn sich diese Befunde in weiteren Untersuchungen bestätigen, hier am Modell des Meerschweinchens eine Erklärung für die eigentümliche

Erscheinung geben, daß bei Sektionsmaterial von menschlichen Encephalitisfällen so *selten* herpetiforme Vira nachgewiesen werden. Gewiß wäre auch dieser *Modellversuch* noch kein Beweis für die herpetische Ätiologie der *von Economo*schen Encephalitis; doch liegt in diesen Versuchen die Möglichkeit zu einer Erklärung eines der gewichtigsten Einwände, die der Annahme dieser ätiologischen Beziehung entgegenstehen. Wir werden auf diese Frage im Zusammenhang mit anderen Versuchsergebnissen zurückkommen, sobald wir über umfangreichere experimentelle Grundlagen verfügen. Die Zahl unserer bisherigen Versuche gestattet keine endgültige Aussage. Eine genauere Untersuchung dieser Verhältnisse ist aber unbedingt geboten.

V. Die Herpesimmunität des Meerschweinchens.

Gildemeister und *Herzberg* fanden in ihren ersten Versuchsreihen keine *Immunität* der Sohlenhaut nach einmaliger Infektion mit Herpesvirus. Sie haben inzwischen berichtet, daß es ihnen doch gelungen sei, eine Immunität zu erzielen. Ihre ersten Angaben haben zu Nachprüfungen durch *Waldmann*, *Fortner* und *Grütz* Anlaß gegeben. Diese Autoren haben die späteren Erfahrungen von *Gildemeister* und *Herzberg* bestätigt. Auch wir haben die Frage untersucht, können uns aber der heute scheinbar allgemein vertretenen Ansicht nicht vorbehaltlos anschließen. Über die zitierten Versuche liegen nur Auszüge aus Sitzungsprotokollen, keine ausführlichen Mitteilungen vor. Das erschwert die Vergleichbarkeit. Wir haben uns nicht darauf beschränkt, die *Immunitätsverhältnisse* an der *Sohle* zu prüfen, sondern auch die *behaarte Körperhaut*, die *Cornea* und das *Zentralnervensystem* untersucht.

a) Corneal mit Herpesvirus infizierte Meerschweinchen waren gegen eine Reinfektion 4 Wochen nach der ersten Infektion, mindestens eine Woche nach klinischer Heilung *nicht* immun. Diese Angabe gilt nur mit Einschränkungen. Daß keine volle Immunität bestand, ging daraus hervor, daß sich regelmäßig bei der Reinfektion mit gleichem Virus eine Trübung der Cornea, eine ausgesprochene Keratitis, gelegentlich unter schwacher Beteiligung der Conjunctiva, entwickelte. Das Virus war in vollvirulenter Form 48 Stunden nach der Impfung in den Sekreten durch den Cornealversuch nachzuweisen, während es von einer immunen Kaninchencornea nach 24 Stunden verschwunden ist (*Doerr* und *Vöchting*). Jedoch besteht die primäre Empfänglichkeit nicht mehr. Bei den *zum zweitenmal infizierten* Augen lief die Erkrankung *schneller* ab, in 5 Tagen war das Auge makroskopisch geheilt. Sekundärbläschen auf der Lidhaut wurden nie beobachtet. Die Erstinfektion mit dem gleichen Virus dauerte bei den Kontrollen und nach den sonstigen Erfahrungen durchschnittlich 17—18 Tage. Wir untersuchten auch die *sympathische* Immunität, die beim Kaninchen zuerst von *Doerr* und

Schnabel beobachtet wurde. Auch sie war als *Allergie* angedeutet. Impften wir ein Auge eines Meerschweinchens, das auf dem anderen vorinfiziert war, nach der gleichen Frist, wie oben, mit Herpesvirus, so entwickelte sich eine Keratoconjunctivitis, die einen milderen Charakter hatte, als eine Erstinfektion und *kürzere Zeit* dauerte. Sie war aber stärker als der Prozeß, der an einem selbst einmal infizierten Auge ablief. *Die Dauer betrug etwa 10 Tage gegenüber 17—18 bei Erstinfektionen und 4—5 bei Zweitinfektion am vorinfizierten Auge.*

b) Die Prüfung der Immunität der *Flankenhaut* und der *Metatarsalhaut* ergab *ähnliche* Verhältnisse. Die Zweitimpfung der Flankenhaut bewirkte ausnahmslos Veränderungen. Wir hatten für die Immunitätsprüfungen ein Virus gewählt, das auf der Haut typische Blasen und gelegentlich Sekundärblasen erzeugte. Bei der Zweitimpfung entstand nur eine Rötung und ein Infiltrat, einmal eine Eiterblase, die aber klein blieb und nach 2 Tagen verschorft war. Gelegentlich blieben auch Rötung und Infiltrat aus. Die infizierte Stelle verfärbte sich nur und wurde nach einigen Tagen nekrotisch. Diese Änderung des Krankheitsbildes zeigt die partielle Hautimmunität an. Die Dauer der Erkrankung bis zur Bildung einer glatten Narbe war im Durchschnitt die gleiche, wie bei einer Erstinfektion. In dieser Beziehung unterschieden sich die Verhältnisse von denen der Cornea. Da wir zur Erst- und Zweitinfektion Virus in Form von Kaninchenhirnemulsion benutzten, ist die Dauer der Hautreaktion bei Zweitinfektion vielleicht auch durch die wiederholte Injektion von artfremdem Eiweiß beeinflußt. Sekundärbläschen wurden auch auf der Haut bei Zweitinfektion nicht beobachtet. Das ist wohl nicht so bemerkenswert, da sie auch bei Erstinfektionen selten sind, jedenfalls seltener, als die Lidbläschen bei der Keratoconjunctivitis.

c) An der *Sohlenhaut* haben die zuvor genannten Autoren eine vollständige Immunität nach einmaliger Infektion beobachten können. Uns ist dies nicht gelungen. Wir fanden *ähnliche Verhältnisse wie auf Cornea* und behaarter Haut. Prüften wir mit einem zuverlässigen Virus — d. h. mit einem Virus, das auf der Sohle große typische Eiterblasen und sekundär im hohen Prozentsatz Lähmungen verursachte — die Immunität der Metatarsen 4—5 Wochen nach der Erstinfektion, so entstand entweder nach 3—5 Tagen ein Bläschen im Verlauf des Stichkanals ohne große Neigung zum Fortschreiten, das nach 24—72 Stunden verschorfte, oder der Stichkanal blieb als rotbraune Einlagerung länger und deutlicher sichtbar, als es nach rein mechanischer Schädigung der Fall ist. Der Versuch fiel gleich aus, wenn man ihn an vorinfizierten Pfoten ausführte oder wenn man bei einem einseitig infizierten Tier die Immunität der anderen Sohle prüfte. Wir geben zu, daß man die spezifische Natur der „Stichkanalreaktionen“ bestreiten kann; bei Erst-

infektionen haben wir sie ja selbst als zweifelhaft bezeichnet (vgl. S. 650/1). Es bleiben dann aber als nicht vollimmun, sondern nur allergisch die Tiere, bei denen sich Eiterbläschen entwickelten. Schließlich werden auch die Versuchsergebnisse, die in der ersten Veröffentlichung von *Gildemeister* und *Herzberg* mitgeteilt sind, und von ihnen als Fehlen jeglicher Immunität gewertet wurden, nicht dadurch aus der Welt geschafft, daß andere Reihen anders ausfielen. Die *Zweitinfektion* hatte bei uns *eine, wenn auch geringfügige, Erkrankung zur Folge.* Sieht man daneben die typischen Sohlenreaktionen der Kontrollen, so ist man geneigt, jene zu vernächlässigen. Doch darf man nicht vergessen, daß auch die Erstinfektion unter den gleichen unbedeutenden Bildern ablaufen und doch alle schweren Sekundärerscheinungen verursachen kann.

d) Sekundärbläschen, die bei Erstinfektion auf der Sohle häufig sind, sahen wir bei der Zweitinfektion nicht, *ebenso niemals Lähmungen.*

Da unsere früheren Untersuchungen gezeigt haben, daß das Fehlen von Lähmungen eine Myelitis nicht ausschließt, haben wir den Zustand des Rückenmarks nach Zweitinfektion auch histologisch untersucht. Wir überzeugten uns zunächst an Tieren, die gleichzeitig mit den auf Immunität zu untersuchenden infiziert waren, daß sich in ihrem Rückenmark keine Veränderungen befanden, die zu Verwechslungen mit frischen Prozessen Anlaß geben konnten. Es wurden also nebeneinander untersucht: 1. das Rückenmark eines von der Lähmung nach Erstinfektion geheilten Tieres, 2. das Rückenmark eines Tieres, das bei der Erstinfektion keine Lähmungen gezeigt hatte, 3. und 4. das Rückenmark von zwei analogen Tieren, an deren Sohlen die Immunitätsprüfung unmittelbar vorher vorgenommen wurde, 5. und 6. das Rückenmark von zwei Kontrollen, die gleichzeitig mit 3 und 4 an der Sohle infiziert waren.

Nr. 1. *Mes. S. 19.* Protokoll S. 660/1.

Nr. 2. *Mes. S. 4.* Protokoll S. 667.

Nr. 3. *Mes. S. 11.* Infektion am 24. III. 1925 mit Virus Tobler, intracutan an beiden Sohlen und linker Flanke. Haut und Sohlen typische Eiterblasen. Am 6. Tage schlaffe Lähmung beider Hinterbeine. Am 7. Tag dazu Kloakenlähmung. Am 9. Tag Blasen-Mastdarmlähmung vorüber. Am 11. Tag Beinlähmung klinisch geheilt. 27. IV. 1925. Auf Sohlen und Flanke erste Immunitätsprüfung intracutan mit Virus Tobler. *Flankenhaut*: 28. IV. Fünfrappenstückgroßer roter Fleck mit weißem Kern. 30. IV. Eiterblase 5 mm Durchmesser mit rotem Hof. 1. V. Verschorft. 14. V. Haut haarloser Fleck. *Sohlen*: 30. IV. Links geröteter Stichkanal, rechts 4 mm langes, 1 mm breites Bläschen. 3. V. Blase rechts trocknet ein, links stat. id. 14. V. Geheilt. 10. VII. Subdurale Immunitätsprüfung.

1. IX. 1925. *Zweite Immunitätsprüfung* an beiden Sohlen mit Virus Y. 10. IX. Links kleine Eiterblase im Impfstich, Versuch zum Virusnachweis auf Kaninchencornea negativ. Rechts Impfstichreaktion. 11. IX. getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Gefrierschnitte, Hämalaun-Eosin-, van Gieson-, Hämalaun-Sudan-Färbung.

Lumbalmark: In beiden Hintersträngen finden sich auf gleicher Höhe bindegewebige Wucherungen, die im Sudanpräparat als Markscheidenausfall erscheinen. Es fehlen Fettkörnchenzellen, ebenso alle Zeichen einer frischen Entzündung. Im Bereich der Hinterstrangsläsionen ist im angrenzenden Grau eine Vermehrung der Gliazellen zu beobachten.

Im *Thorakal- und Cervicalmark* keine nennenswerten Veränderungen, insbesondere nirgends Zeichen einer frischen Entzündung.

Nr. 4. *Mes. S. 28.* Infektion am 8. V. 1925, Flankenhaut und Sohlen durch Intracutaninjektion, corneal beidseits durch Scarification. Virus Mislap. Sohlen und Haut typische Eiterblasen. Augen mäßige Keratoconjunctivitis, sonst keine Erscheinungen. 1. IX. Erste Immunitätsprobe durch Intracutaninjektion von Virus Y an beiden Sohlen. 4. IX. Rechts mittelgroße Eiterblase, links kleines Bläschen. 7. IX. Blasen beidseits eingetrocknet. 11. IX. Getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Gefrierschnitte. Hämalaun-Eosin-, van Gieson-, Hämalaun-Sudan-Färbung.

Lumbalmark: Die Zeichnung ist deutlich. Pathologische Veränderungen sind nicht nachweisbar, insbesondere nirgends Zeichen einer frischen Entzündung.

Auch das *Thorakal- und Cervicalmark* sind völlig intakt.

Zu diesem Befund ist noch zu bemerken, daß wir in *Mes. S. 28* das einzige Tier vor uns haben, bei dem die histologische Untersuchung keinerlei Veränderungen, auch nicht chronischer Art im Rückenmark ergeben hat. Wir deuten diesen Befund jedoch nicht als völliges Ausbleiben einer Myelitis, sondern nur als Beweis, das eine milde symptomlose Myelitis innerhalb von 4 Monaten ohne Hinterlassung erkennbarer Veränderungen ausheilen kann.

Nr. 5 und 6. *Mes. S. 69* und *Mes. S. 70* als Kontrollen für *Mes. S. 11* und *Mes. S. 28* am 1. IX. durch Intracutaninjektion mit Virus Y an je beiden Sohlen infiziert. Beide Tiere beidseits typische Eiterblasen. *S. 69* vom 9. IX. ab Lähmung der Hinterbeine. *S. 70* am 11. IX. deutliche Gangstörung. Beide am 11. IX. getötet zur histologischen Untersuchung.

Formolfixation, Hämalaun-Eosin-, van Gieson-, Hämalaun-Sudan-Färbung.

Lumbalmark: Es finden sich die Zeichen einer frischen Entzündung, gekennzeichnet durch Hyperämie, perivasculäre Infiltrate in den Meningen und in den dorsalen Partien des Rückenmarks, durch Gliavermehrung und myelitische Zerfallsherde, besonders im linken Hinterstrang, von *Mes. S. 69,* wo sich reichlich Fettkörnchenzellen finden.

Auch das *Thorakal- uud Cervicalmark* sind stark hyperämisch; im Thorakalmark spärliche Infiltrate vorhanden.

Die Immunitätsprüfung an den Sohlen zeigt den bereits bekannten Ausfall. An der rechten Sohle von *Mes. S. 28* ist die Reaktion sogar ungewöhnlich stark. Die histologische Untersuchung bestätigt die klinische Beobachtung, die bei den Immunitätsprüfungen Lähmungen ständig vermissen läßt. Eine symptomlose Myelitis ist nicht vorhanden. obwohl die Kontrollen den bekannten Befund in voller Ausdehnung zeigen.

An eine erfolgreiche periphere Zweitinfektion schließt sich keine in das Zentralnervensystem aufsteigende Erkrankung an.

Daß sich nach Sohleninfektion keine Immunität und Allergie der Cornea entwickelt, hat *Rose* in Übereinstimmung mit ähnlichen Befunden beim Kaninchen mitgeteilt. Dieser Befund ist auch durch die Untersuchungen von *Waldmann* bestätigt.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß wir in übereinstimmender Weise an Cornea, Haut- und Sohlenhaut des Meerschweinchens keine vollständige Immunität nach einmaliger Herpesinfektion feststellen konnten. Die Zweitinfektion hatte eine deutliche Erkrankung zur Folge, die jedoch unter einem von der Erstinfektion abweichenden Bilde verlief und sich durch das Ausbleiben jeglicher Sekundärerscheinungen auszeichnete. Der spezifische Charakter der Erkrankung konnte teilweise durch den gelungenen Nachweis des Virus in ihren Produkten gesichert werden.

Erst der Vergleich mit den ausstehenden ausführlichen Mitteilungen der anderen Autoren wird zeigen, ob die Verschiedenheit der Ansichten auf tatsächlichen Unterschieden des Versuchsausfalles oder nur in der verschiedenen subjektiven Einstellung zum Krankheitsbild der Zweitinfektion beruht. Die Möglichkeit tatsächlicher Unterschiede ist nicht von der Hand zu weisen. Beim Kaninchen haben wir ähnliche Erfahrungen schon gemacht. So zuverlässig die Immunitätsprobe am Kaninchenauge auch ist — ihr alltäglicher Gebrauch zur Identifizierung fraglicher Vira beweist das zur Genüge — fehlt es doch nicht an Angaben, daß auch hier an Stelle der Immunität nur eine Allergie beobachtet wurde (*Fontana*). Auch *Grüter* hat über Durchbrechung der cornealen Immunität beim Kaninchen berichtet.

e) Zum Schluß noch die Untersuchung der *cerebralen Immunität* nach peripherer Infektion. Unser Material ist nur klein, da infolge des Versagens der Kontrollen (vgl. S. 646/48) eine Reihe von Tieren nicht in Betracht kommen. *Immerhin konnten wir in 13 Fällen übereinstimmend durch die subdurale Injektion feststellen, daß durch corneale, cutane und metatarsale Vorinfektion (mit oder ohne anschließende Lähmung) vom Meerschweinchen eine absolute cerebrale Immunität erworben wird.* Uns hat der Befund zunächst überrascht, da er im Widerspruch zum Ausfall der peripheren Immunitätsprüfungen zu stehen schien. Heute erscheint er uns, nachdem wir das Bild der Herpesinfektion des Meerschweinchens mit größerer Klarheit überblicken, natürlich. Hinsichtlich des tödlichen Ausganges einer Infektion des Zentralnervensystems ist die *Widerstandsfähigkeit* des Meerschweinchens, wie bereits dargelegt, von Haus aus beträchtlich. Da eine Einwanderung des Virus in das Zentralnervensystem nach peripherer Infektion die Regel ist, wie ebenfalls gezeigt wurde, genügt offenbar diese oft latent bleibende Infektion, um die natürliche Resistenz zur absoluten Immunität zu steigern, zumal wir ja bei unsern Immunitätsversuchen auf schwere Erkrankung oder Tod gegenüber symptomlosem Überleben abzustellen pflegen. So ist dieser

Widerspruch, daß eine Infektion, die an ihrer peripheren Lokalisation nur eine unvollkommene Immunität hinterläßt, zentral eine absolute bewirkt, doch erklärbar.

Die Frage der Herpesimmunität des Meerschweinchens ist sicher ein weiteres Studium wert; sollten sich unsere Beobachtungen bei Nachprüfungen, die die aufgeführten Gesichtspunkte berücksichtigen, auch mit anderen Stämmen bestätigen, so wäre damit vielleicht ein Weg gegeben, einzelne Probleme der menschlichen Herpespathologie, in der das Fehlen der peripheren Immunisierbarkeit und das Rezidiv eine Rolle spielen, am Tiermodell zu studieren.

In anderer Hinsicht sind die Ergebnisse der Herpesstudien am Meerschweinchen bereits konkreter. Sie haben uns gelehrt, die von Doerr und Vöchting am Kaninchen entdeckte und schon damals in ihrer vollen Bedeutung gewürdigte Spontanneurotropie des Herpesvirus nicht mehr als ein nur bei dieser Tierspezies zu beobachtendes Phänomen, sondern als eine generelle Eigenschaft des Virus zu erkennen, die auch beim Menschen, dem natürlichen Wirt dieses Erregers, zur Auswirkung gelangen muß. Diese Erkenntnis gründet sich einerseits auf die Erweiterung der Tierspezies, bei denen sich diese Eigenschaft demonstrieren läßt [Kaninchen (Doerr und Vöchting), weiße Ratte (Teissier, Gastinel und Reilly; Peiser), Meerschweinchen (Rose), weiße Maus (Rose)] und dann auf die in diesem Umfange bisher noch nicht beobachtete Konstanz dieser Eigenschaft durch den Nachweis der symptomlosen Myelitis. Die Auffindung der ausheilenden Myelitiden, der reversiblen motorischen Störungen dürfte bei der Leichtigkeit und Billigkeit des Herpesversuches am Meerschweinchen von methodologischer Bedeutung für das Studium neurologischer Fragen sein. Schließlich lassen die im Laufe der Darstellung in ihrer Deutung unentschieden gelassenen Versuchsergebnisse weitere Aufschlüsse über die umstrittenen ätiologischen Beziehungen zwischen Herpesvirus und epidemischer Encephalitis erhoffen.

Nachschrift zu Vc und d. Aus der während der Drucklegung erschienenen Arbeit von *Gildemeister* und *Herzberg* (Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 40) geht hervor, daß die tatsächlichen Versuchsergebnisse nicht so divergieren, wie es nach den kurzen Referaten erschien. *G.* u. *H.* fanden, daß sich an der Meerschweinchensohle eine partielle, oft komplette Immunität nachweisen läßt.

Autorenverzeichnis.

